

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenkranke
der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Professor Dr. M. E. Wigand

Mikrochirurgische und histologische
Untersuchungen über Mißbildungen des
Mittelohres und seiner Strukturen bei der
Ratte durch Vitamin-A-Überdosierung

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Roland Pfinger
aus Buckenhof

1980 282

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenkranke
der Universität Erlangen - Nürnberg

Direktor: Professor Dr. M. E. Wigand

Mikrochirurgische und histologische Untersuchungen über Mißbildungen des Mittelohres und seiner Strukturen bei der Ratte durch Vitamin-A-Überdosierung

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Roland Pfister
aus Buckenhof

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof.Dr.W.Kersten

Referent: Priv.Doiz.Dr.M.Weidenbecher

Korreferent: Prof.Dr.M.E.Wigand

Tag der mündlichen Prüfung: 07.07.1980

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A	EINLEITUNG 1
A I	Einführung in die Thematik 1
A II	Zielsetzung der Arbeit 1
A III	Allgemein zu erwartende Ohrmißbildungen 2
B	EMBRYOLOGIE 4
B I	Die normale Entwicklung des Ohres 4
B I 1	Die Entwicklung der Ohrmuschel und des äußeren Gehörganges 4
B I 2	Die Entwicklung des Mittelohres 5
B I 3	Die Entwicklung der Ossikel, der Binnenmuskeln und des Trommelfells 6
B II	Die normale Entwicklung der Ratte unter spezieller Berücksichtigung der Ohranlage 8
C	TERATOLOGIE 11
C I	Allgemeine Betrachtung der Teratogenese 11
C II	Die kritischen Phasen in der somatischen Entwicklung bei der Laboratoriumsratte 12
C III	Die Ätiologie der Mißbildung 16
C III 1	Die endogene Mißbildungsursache 16
C III 2	Die periphere Mißbildungsursache 17
C III 3	Die exogene Mißbildungsursache 17
C IV	Auflistung teratogener Substanzen und ihrer Wirkung 19

C V	Literaturübersicht experimenteller Vitamin-A-Mißbildungen bei Ratten	20
C V 1	Mißbildungen am Kopf	20
C V 2	Mißbildungen an den Eingeweiden	21
C V 3	Mißbildungen des Skeletts	21
C V 4	Mißbildungen des Nervensystems	21
C V 5	Veränderungen der Haut	21
C VI	Angeborene Mißbildungen und ihre Ursachen	22
D	MATERIAL UND METHODE	23
D I	Untersuchungsgut	23
D II	Vitamin A und seine Bedeutung für das gesunde Leben	23
D III	Zeitpunkt und Dosis der Vitamin-A-Verabreichung an 120 schwangere Ratten	24
D IV	Narkoseart und Technik der Verabreichung von Vitamin A	25
D V	Anzahl der zur Untersuchung gelangten Tiere	25
D VI	Mikrochirurgische Praeparation und Photodokumentation	26
D VII	Histologische Untersuchung von Felsenbeinserienschnitten	27
E	DIE ATRESIA AURIS CONGENITA	28
E I	Das Syndrom der Atresia auris congenita	28
E II	Definition der Atresieplatte	29
E III	Hypothese zur formalen Genese der Atresieplatte	29
E IV	Einteilung der Mittelohrmißbildungen in verschiedene Typen nach Schwere der Fälle	30

F	ERGEBNISSE	32
F I	Die Häufigkeit der Ohrmißbildungen in der eigenen Serie	32
F II	Formen der Ohr- und Schädelmißbildungen in der eigenen Serie	34
F II 1	Mikrochirurgische Ergebnisse	34
F II 2	Histologische Ergebnisse	34
F II 3	Weitere Besonderheiten	35
F II 4	Befunde im Sinne der A.a.c.	35
F II 5	Mißbildungen des Trommelfells mikrochirurgisch und histologisch ausgewertet	35
F II 6	Der Meckel'sche Knorpel	36
F III	Spezielle Beobachtungen in der Paukenhöhle	37
F III 1	Mikrochirurgische Ergebnisse	37
F III 2	Histologische Ergebnisse	37
F IV	Photodokumentation der Abbildungen 1 - 15	39
G	DISKUSSION	54
G I	Allgemeine Ergebnisdiskussion	54
G II	Versuch einer Deutung der teratogenen Wirkungsweise von Vitamin A im Rahmen dieser Untersuchung	54
G III	Formenanalyse deformierter Abkömmlinge des ersten und zweiten Kiemenbogens sowie der ersten Kiemenfurche und benachbarter Regionen	57

G III 1	Darstellung der Derivate des ersten und zweiten Kiemenbogens	57
G III 2	Mißbildung der Ohrmuschel und des äußeren Gehörganges	57
G III 3	Veränderungen des Trommelfells und umgebender Strukturen	58
G III 4	Deformierungen der Paukenhöhle	59
G III 5	Fehlbildungen der Gehörknöchelchen, der Muskeln sowie der Nerven	59
G III 6	Übergreifende Dysplasien der Kiefer und des Schädels	60
H	ZUSAMMENFASSUNG	62
I	LITERATURVERZEICHNIS	64
K	LEBENS LAUF	81

A

EINLEITUNG

A I EINFÜHRUNG IN DIE THEMATIK

Teratogene Substanzen sind in ihrer Wirkung auf die Frucht von Zeitpunkt und Dosis der Applikation abhängig. So wurde in dieser Arbeit der Modellversuch unternommen, in einer gestaffelten Serie, bezogen auf Zeit und Dosis, systematische Keimschädigungen, induziert durch Vitamin A, bei der Ratte zu erzeugen. In der Literatur sind bislang nur globale Aussagen über Mißbildungen der Ohrmuschel sowie des Mittel - Innenohres zu finden, etwa bei ALTMANN, BABA, GIROUD, RUBEN und MELLANBY. Schriften über Mittelohrmißbildungen gehen bis auf das Jahr 1754 zurück. Seit dem letzten Jahrhundert wurden vor allem histologische Schnittserien von postmortal entnommenen Felsenbeinen, Sektionsbefunden und Modellnachbildungen angefertigt. Dabei wurde einer räumlichen dreidimensionalen Analyse wenig Platz eingeräumt. Die in dieser Arbeit zum ersten Mal angewandte Kombination von mikrochirurgischer Präparation und histologischer Durchmusterung erleichterte die Analyse der differenzierten Mißbildungsprozesse und ermöglichte eine relativ sichere Einzelaussage über kongenitale Mißbildungsformen des Ohrbereiches und seiner anhängenden Strukturen.

A II ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Als Ziel dieser Arbeit gilt es, Licht in das Gebiet der Ohrmißbildungen und der damit verbundenen Anomalien zu bringen. Besondere Beachtung galt der genauen Findung spezifischer teratogener Determinationsperioden. Dies sind die Phasen in der Entwicklung der Frucht, die sich bei differenzierenden Organanlagen als teratogen empfindlich zeigen. Spezielle Untersuchungen galten den

Anomalien, die entwicklungsgeschichtlich aus dem ersten und zweiten Kiemenbogen entstanden sind. Da die häufig aufgetretenen Mißbildungskombinationen ganz verschiedenartige Teile betreffen, konnten trotzdem Anomalien des äußeren, mittleren und inneren Ohres getrennt betrachtet werden. Zur speziellen Untersuchung kamen in dieser Arbeit nur erwachsene Ratten, die während der Perinatalzeit durch eine Vitamin-A-Überdosis geschädigt wurden. Also Tiere, die trotz Schädigung überlebten und so weit lebensfähig waren, daß sie ein Gewicht von etwa 120 g bis 180 g erreichten.

Nicht zuletzt wurde diese Arbeit wegen der funktionellen Ohrchirurgie ausgeführt, die in den vergangenen Jahren einen Aufschwung erlebte, der es ermöglichte, Hörstörungen zu beheben oder zumindest zu verbessern. Demzufolge hat auch eine genaue Kenntnis der zu erwartenden morphologischen Veränderungen große praktische Bedeutung für die Otochirurgie gewonnen. Allgemein gilt als Ziel dieser Arbeit die Beantwortung der Frage nach dem Wann, in welchem Ausmaß und wie die Entwicklung überhaupt geschädigt wurde.

A III ALLGEMEIN ZU ERWARTENDE OHRMISSBILDUNGEN

Abnorme Gestaltung der Ohrmuschel, besonders des komplizierten Reliefs, ist häufig. Anomalien in der Größe und Stellung der Ohrmuschel sind eher von physiologischer Variation als wirkliche Mißbildungen. Echte Mißbildungen werden oft in Verbindung mit Hemmungsbildung anderer Teile, etwa der Gesichtsregion, gefunden.

Die teilweise vererblichen Auricularanhänge werden laut Statistik bei 1,5% der Bevölkerung gefunden. Sie sind häufiger doppelt als einseitig angelegt.

Dies gilt auch für die angeborenen Ohrfisteln, die in 20% der Fälle doppelseitig gefunden werden. Änderungen in der Gestalt des äußeren Gehörganges sind ebenfalls selten isoliert zu erwarten. Jedoch sind Deformitäten, entwicklungsgeschichtlich bedingt, des öfteren einseitig angelegt und Gehörgangsmißbildungen laut bisherigen Veröffentlichungen eher rechts als links anzutreffen. Das Auftreten von Mißbildungssyndromen gilt ebenfalls für Anomalien der Tube und des Mittelohrs. Diese sind zumindest ohne gleichzeitige Beeinträchtigung der äußeren und anderer Ohranteile nicht zu denken. So findet man schon in der ältesten anatomischen Schrift über eine Mittelohrmißbildung von ROEDERER aus dem Jahre 1754 eine Beschreibung einer Enzephalocele verbunden mit Extremitätenmißbildungen.

Heute bekannte Syndrome, wie die Dyostosis craniofacialis oder auch *Maladie de Crouzon* genannt, weisen Anomalien, wie Turmschädel mit Brachycephalie, Hypertelorismus, starker Exophthalmus, Opticusschädigung, Atrophie der Oberkiefer, offener Biß, leichte Anomalien der Ohrmuschel und häufige Atresie des Gehörganges auf. Das Syndrom der Dyostosis mandibulofacialis, oder auch Treacher-Collins-Syndrom, zeigt eine Kombination von Ohrmißbildungen mit Unterkieferanomalien, Fehler des Gesichtsknochens und anderer Abkömmlinge des ersten Kiemenbogens, sowie die Ausbildung einer Ohratresie.

Eine weitere Mißbildungserscheinung ist die kongenitale Atresie, eine Schädigung, die das hintere Ende des ersten und zweiten Kiemenbogens befällt.

So können sowohl sämtliche Ohranteile als auch benachbarte Teile des Schädels geschädigt werden, wie die zwei kurz beschriebenen Syndrome zeigen.

B

EMBRYOLOGIE

Da Mißbildungen laut Virchow (1906) nur in Beziehung zum normalen Lebewesen definiert werden können, soll zum besseren Verständnis der dargelegten Mißbildungsbefunde und ihrer Interpretation eine kurze Beschreibung der normalen Entwicklung des menschlichen Ohres sowie eine Schilderung der Entwicklungsvorgänge bei der Ratte unter spezieller Berücksichtigung der Ohranlage vorangestellt werden.

B I DIE NORMALE ENTWICKLUNG DES OHRES

B I 1 ENTWICKLUNG DER OHRMUSCHEL UND DES ÄUSSEREN GEHÖRGANGES

Die Ohrmuschel und der äußere Gehörgang entwickeln sich in der 4. Embryonalwoche nach STREETER und ALTMANN in Form einer Mesenchymproliferation und Kondensation aus dem die erste Kiemenfurche umgebenden Mesoderm und Ektoderm.

Aus diesen Mesenchymverdichtungen bilden sich nun in den nächsten Embryonalwochen sechs Höcker für die Ohrmuschel, die sogenannten Colliculi auriculares. Diese Höcker, je drei vom hinteren Teil des ersten Kiemenbogens und je drei vom vorderen Teil des Kiemenbogens, bilden in der 7. Woche zwei Falten, die sich am oberen Ende der Kiemenfurche vereinigen. Aus der vorderen Falte entwickelt sich in der 8. Woche ein Drittel der Muschel und aus der hinteren Falte die übrigen beiden Drittel.

Während dieser Zeit verschiebt sich die Ohrmuschelanlage wegen der Gesichts- und Unterkieferausbildung nach hinten oben, die Paukenhöhle nach vorne unten. Das Ohrläppchen wird relativ spät, erst kurz vor der endgültigen Verknöcherung des Ohres in der 20. Woche angelegt und gilt als eigenständige Anlage.

Das Cavum Conchae im mittleren Teil des zweiten Kiemenbogens bildet in der 7. Woche einen engen trichterförmigen Kanal, den primären Embryonal Gehörgang. In der 8. Woche kommt der primäre Gehörgang durch die cranio-dorsale Verschiebung in das Niveau des Mittelohrs zu liegen und ist mit diesem in der 9. Woche durch einen soliden Epithelstrang verbunden. Nach HAMMAR gilt dieser als die Gehörgangsplatte (lamina epithelialis meatus) und bildet den späteren knöchernen Gehörgang. Durch degenerative Prozesse entsteht ein Lumen, das dem endgültigen Gehörgang entspricht.

An dem Gehörgang, anschließend zum Mittelohr, bleibt eine Mesenchymmasse bestehen. Diese enthält den kurzen Fortsatz des Hammers und den Hammergriff. Die Mesenchymmasse, die das primäre Trommelfell darstellt, wird im sekundären endgültigen Trommelfell zur Pars tensa. Die Pars flaccida wächst in der 16. Woche vom nicht tympanalen Teil der soliden Gehörgangsplatte, der sogenannten Grenzleiste, aus.

B I 2 DIE ENTWICKLUNG DES MITTELOHRES

Als Mittelohr gelten: die Paukenhöhle (cavum tympani), in der die Ossikel liegen, die Ohrtrumpete (tuba pharyngo tympanica) und die cellulae mastoideae. Die Mittelohrräume entstammen dem Entoderm und entwickeln sich in der dritten Embryonalwoche aus einem dorsalen Recessus, der ersten Schlundtasche zwischen erstem und zweitem Kiemenbogen.

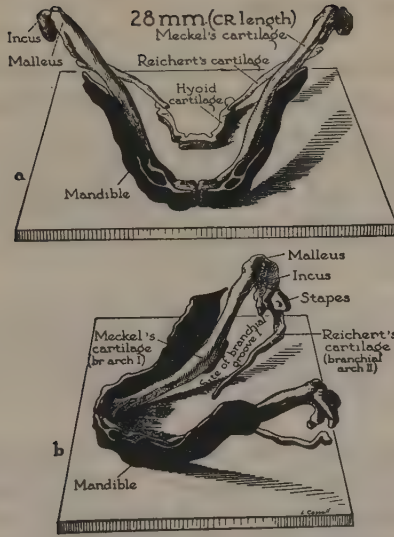
Der von HAMMAR beschriebene Recessus tubotympanicus stellt in der Anlegungsperiode keine scharfe Grenze zwischen Tube und Paukenhöhle dar. Erst in der 8. Woche nach beträchtlicher Ausdehnung und dorso-ventraler Abflachung trennen sich der distale und proximale Abschnitt der primären Paukenhöhle. Der distale wird in der sogenannten Abtrennungsperiode zur sogenannten sekundären Paukenhöhle, während der proximale schmal bleibt und zur Tube wird. In der

weiteren fötalen Umformungsperiode dehnt sich dieses Tympanon über die zuvor noch außerhalb desselben liegenden Ossikel, Sehnen, Muskeln und Nerven durch Verflüssigung und Resorptionsvorgänge des embryonalen Gallertgewebes aus. HAMMAR sieht in diesem Vorgang eine Aktivität des Mesenchyms, während WITTMACK und HENTZER diese der Schleimhaut zusprechen.

B I 3 DIE ENTWICKLUNG DER OSSIKEL, DER BINNENMUSKELN UND DES TROMMELFELLS

Der Hammer und der Amboß bilden sich aus einer Mesenchymverdickung des ersten und zweiten Kiemenbogens. Anfang der 6. Embryonalwoche entsteht im Mesenchym des zweiten Kiemenbogens die erste Anlage der späteren zweiten Visceralspange, der Reichert'sche Knorpel, danach im Mesenchym des ersten Kiemenbogens der Meckel'sche Knorpel. Aus den hinteren Enden dieser zwei Spangen entwickeln sich nun bis zur 28. Woche die Ossikel. Vor dem Hammer erstreckt sich der Meckel'sche Knorpel nach vorne unten zum Unterkiefer.

Zur Entstehung des Steigbügels gibt es mehrere Ansichten. ANSON und DASGUPTA glauben an zwei Ursprünge, und zwar an den zweiten Kiemenbogen, aus dem der Kopf, Schenkel und der tympanale Teil der Fußplatte entstammen, und zum anderen an die Labyrinthkapsel, aus welcher der labyrinthäre Teil der Fußplatte hervorgeht. REICHERT sieht den Steigbügel als alleiniges Derivat des zweiten Kiemenbogens an. Andere Autoren wie GRUBER und BALFOUR meinen dagegen, er entstehe ganz aus der Labyrinthkapsel.



Schematische Darstellung der Derivate des 1. und 2. Kiemenbogens sowie ihrer Zusammenhänge mit dem Unterkiefer. In: The Temporal Bone and the Ear, S. 376, von T.H. Bast und Anson, Charles C. Thomas Verlag, Springfield, 111 (1949)

Die Muskeln und Bänder der Paukenhöhle entstehen aus dem Mesenchym, in das die Ossikel eingebettet sind.

Das Trommelfell hat alle drei Keimblätter zum Ursprung. Das äußere Epithel, die Cutisschicht, leitet sich aus dem Ektoderm ab, die lamina propria aus dem Mesoderm und die innere Schleimhautschicht aus dem Entoderm.

B II DIE NORMALE ENTWICKLUNG DER RATTE UNTER SPEZIELLER BERÜCKSICHTIGUNG DER OHRANLAGE

Die Dauer der Schwangerschaft ist bei den einzelnen Laboratoriumstieren unterschiedlich. Sie beträgt bei der Albino-Ratte vom WISTAR-Stamm (*Mus norvegicus albinus*) durchschnittlich 22 Tage. Die Ratte gehört zu den Nesthockern, somit geht die extrauterine Reifung, Öffnung der Augen und Ohren und die Behaarung während der ersten Woche der Lactation vor sich.

Die vorgeburtliche Entwicklung ist in vier Stufen zu unterscheiden, deren Abgrenzungen jeweils durch bestimmte Entwicklungskumulationen gekennzeichnet sind.

DIE FRÜHENTWICKLUNG, die von der Befruchtung der Zygote bis zum Nabelanschluß andauert, enthält mehrere komplexe Entwicklungsschritte, wie die Furchung, die Blastogenese und die Entstehung der Blastozysten. Parallel dazu bilden sich die drei Keimblätter Ektoderm, Entoderm und Mesoderm aus. Etwa zur Mitte dieser ersten Stufe kommt es zur Nidation, zur Einnistung des Keimes in die Uterusschleimhaut.

Es folgt die hochaktive HAUPTORGANBILDUNGSPHASE. Organprimordien bilden sich rechts und links der Primitivrinne, es gestalten sich neben der Herzanlage und dem Prosenzephalon auch die Mandibularbögen und die Ohrplakode.

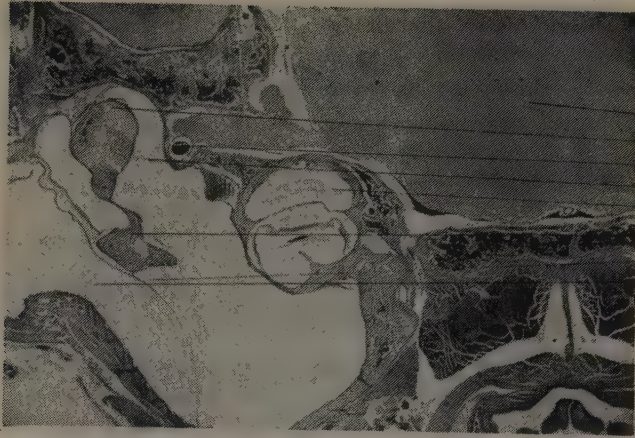
Die folgende EMBRYONALE ENTWICKLUNGSPHASE beginnt mit dem Nabelanschluß und somit setzt die hämotrophe Ernährung ein, die Placentation beginnt. Der zuerst dorsal liegende Keim krümmt sich ventral. Die Primitivorgane sind ausgebildet und die Differenzierung der definitiven Organe wird determiniert. Das primitive Gesicht wird praeformiert. Mit dem Beginn der Organdifferenzierung wird die embryonale Entwicklung abgeschlossen.

Die FRÜHE FÖTALE PHASE ist gekennzeichnet durch die Entstehung der praenatalen Gestalt mit definitiver Gesichtsgestaltung und knorpeliger Anlage des Skeletts. Es laufen noch einige verzögerte Bildungsvorgänge ab, wie Ausbildung der Zahnleiste und zuletzt der Verschluß des Gaumens.

In der SPÄTEREN FÖTALEN ENTWICKLUNGSPHASE beginnt die Kalkeinlagerung im Skelett, die Ossification und die Organausbildung, gefolgt von der endgültigen Organ- und Skelettreifung bis zur Geburt der Nesthocker.

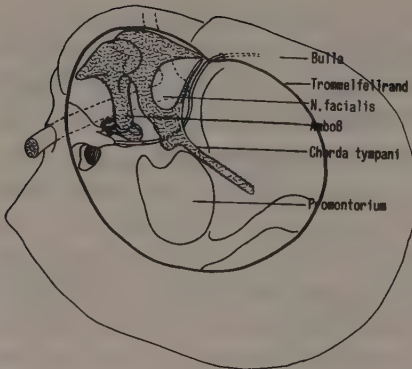
Für die Entwicklung des Gehörganges gilt: gegen Ende der Hauptorganbildungsphase sondert sich ein Präblastem ab, das mit der ventralen Krümmung des Embryos in Höhe des Hyoidbogens die Hörblase bildet. In der folgenden Zeit entwickeln sich nun das Blastem des Gleichgewichtsorgans und der Schnecke, gleichzeitig dazu noch die Ganglienzellen des Labyrinthes und die Frühanlage des Plexus conchae. Mit dem Verschluß der Nackenbeuge erkennt man bereits die Anlage aller Windungen der Schnecke. Nach erfolgter Rotierung etwa zur frühen Fötalzeit verknorpeln die Anlagen, um schließlich bei Geburt vollständig ausdifferenziert zu sein.

Die ersten Anlagen des Mittelohres treten schon in der späten Frühentwicklungsphase auf. Jedoch läuft die eigentliche Genese des Mittelohres, speziell die Differenzierung und Ossification der Gehörknöchelchen, besonders bei der Nesthockerratte, erst nach der Geburt an.



- Gehirn
- Amboß
- N. facialis
- Paukenhöhle
- Innenohr
- Hammer
- Trommelfell
- Äuß. Gehörgang

Die Abbildung zeigt einen histologischen Schnitt durch ein normales rechtes Rat-tenohr



Schematische Dar-
stellung eines
normalen rechten
Rattenohres und
der anatomischen
Strukturen in
der Paukenhöhle

Normalohr d. Ratte re.

C
C I TERATOLOGIE
ALLGEMEINE BETRACHTUNG DER TERATOGENESE

Die Empfindlichkeit gegenüber Störungen und die teratogene Reaktionsbereitschaft der Frucht zeigen im Laufe der fortschreitenden Ontogenese jeweils ein anderes Bild. Der jeweilige Entwicklungszustand bedingt das Zustandekommen einer Mißbildung und somit das Reaktionsvermögen der Frucht. Diese 1920 von STOCKARD geprägte Gesetzmäßigkeit der Phasenspezifität kann also in zweifacher Weise erweitert werden.

Zum einen - je früher eine Störung in der Entwicklung wirksam wird, desto komplexer wird die Mißbildung sein. Zu bedenken ist aber auch, daß das Reparationsvermögen in den frühen plastischen Stadien größer ist und es somit zur Korrektur der Mißbildungsformen kommen kann. Ist jedoch die Ausbildung der definitiven Organe manifest, so können Störungen nur noch Verformungen und kleinere Defekte bewirken.

Zum anderen zeigen klinische Statistiken, daß Mißbildungen während frühzeitig zu durchlaufender Prozesse, wie Nidation, Ausbildung der definitiven Organe, seltener zu erwarten sind als Störungen in späten Stadien, wie etwa während der Embryonalgenese. Von besonderer Bedeutung für die Teratogenese ist noch die Dauer dieser einzelnen Entwicklungsabschnitte. Bei der Ratte kann man die Frühentwicklung mit etwa 8 Tagen ansetzen, die Embryonal- und frühe fötale Phase mit etwa 5 Tagen. Zum Vergleich dauert beim Menschen diese letzte Phase 180 Tage von insgesamt 281 Austragetagen. Diese verschieden lange Stadiendauer bedingt, daß einmal die teratogene Reaktionsbereitschaft differenzierter in Erscheinung treten kann, aber auch, daß eine günstige Möglichkeit für eine Elimination oder Reparation von Schäden besteht.

Es lassen sich drei Leitsätze zur Teratogenese aufstellen. Einmal ist die Entwicklungsstufe des Embryos maßgebend, das andere Mal hängt die Wirkung des teratogenen Faktors vom Genotyp ab und schließlich wirkt die teratogene Substanz in spezifischer Weise auf einen bestimmten Stoffwechselvorgang.

C II DIE KRITISCHEN PHASEN IN DER SOMATISCHEN ENTWICKLUNG BEI DER LABORATORIUMSRATTE

Gemäß der phasenspezifisch teratogenen Reaktionsbereitschaft der Frucht existieren folgende Gruppen von Mißbildungsformen:

Gametopathien, Furchungsstörungen, Blastopathien, Störungen der Hauptorganbildungsphase, Embryopathien, frühe und späte Fötopathien.

GAMETOPATHIEN sind Störungen, die durch aberrante Gameten verursacht werden, hier ist das Klinefelter und Turner und Down Syndrom zu nennen.

FURCHUNGSANOMALIEN treten besonders bei einer Störung der vollständigen Trennung der Blastome auf. Es kann zu asymmetrisch-getrennten Doppelbildungen, symmetrisch-vollständig zusammenhängenden Parasitenbildungen kommen. Während der Furchungsteilung ist die Morula im Uterus im Gegensatz zum Blastozystenstadium noch nicht vom mütterlichen Organismus abhängig. Die Furchungsteilungen verlaufen noch ohne die Proteinsynthese.

BLASTOPATHIEN sind die Folge einer Blastulaschädigung im Übergang von Morula zur Blastula. Ereignet sich also während der Blastogenese eine Schädigung, so kann der Keim entweder absterben oder es resultiert eine Heilung mit oder ohne Defekt.

Defektheilungen führen zu groben Mißbildungen der symmetrisch-asymmetrischen Doppelform, etwa Gemini oder Siamesische Zwillinge, oder aber zu parasitären Doppelungen. Meist entstehen jedoch nicht lebensfähige Mißbildungen, die resorbiert oder später abortiert werden. Die Nagetiermütter erkennen Abweichungen oder sogar Mißbildungen instinktiv und fressen bald nach der Geburt ihre anormalen Jungen oft schon bei der Entnabelung auf. Gravide Rattenweibchen müssen, um die obige Phase zu treffen, etwa am vierten Tag der Gestation teratogen geschädigt werden. Ein Antreffen einer geschädigten Frucht nach der Geburt ist jedoch aus vitalen Gründen eher unwahrscheinlich.

Mißbildungen durch Störung in der HAUPTORGANBILDUNGSPHASE bezeichnet man als Kyematopathien. Bald nach der Nidation beginnt mit der Gestaltung der Primitivrinne die Manifestation der Körperachse. Diese Phase der Ausbildung der Primitivorgane dauert bis zur ventralen Krümmung des präformierten Embryos, also bis zur hmotrophen Ernährung. GOTTSCHIEWSKI sieht in dieser Phase eine besonders sensible teratogene Reaktionsbereitschaft der Frucht und teilt sie in drei Abschnitte, bezogen auf die Entstehung der Körpergrundgestalt, ein. Die Entwicklung des Primitivstreifens und der Neuralrinne ist die kritische Phase für eine Entstehung von teilweisen Doppelbildungen und Diprosopien, also eine teilweise oder vollständige Verdoppelung des Gesichts oder Bildung überzähliger Nieren.

Zu Beginn der Gestaltung der Primitivanlage des Gehirns und der Cauda kann es zu Störungen der Einfachbildung paariger Organe oder Systeme kommen, etwa die Entstehung einer Zyklopie.

Gegen Ende der Hauptorganbildungsphase führen Störungen der inzwischen weitgehend präformierten Körpergrundgestalt zu Defektbildungen oder zu Dysplasien von Organen. Bei

einer sogenannten Anenzephalie unterbleibt die Ausbildung des Desmokraniums und eine Art Fehlen des Gehirns ist dabei zu beobachten. Da in diesem Abschnitt die Ausbildung der bulbi oculi liegt, sind bei Störungen Mikrophthalmien und sogar Anophthalmien nicht selten. Stärkere teratogene Einflüsse können während der Prädeterminationsphase der Primitivanlage der Gesichtsregion zur völligen Dysplasie oder zum Verlust der Gestaltung des Gesichts, der Aprosopie, führen.

Zusammenfassend kann man sagen, daß Kyematopathien vor allem Veränderungen der Körpergrundgestalt betreffen. Extremitätenmißbildungen sind jedoch mit Sicherheit keine Kyematopathien. Im Tierexperiment erhält man, laut BECK und LLOYD 1964, nur etwa 20% an Mißbildungen, da viele Tiere abgestorben oder resorbiert sind. Nach Erhöhung der Dosis nimmt der Anteil der lebenden Föten zu Gunsten der mißgebildeten ab, da die Lebensfähigkeit des Keimes stark verringert wird. Bei Ratten ist die Hauptorganbildungsphase etwa vom 7. bis zum 13. Tag teratogen zu beeinflussen. Bei der Auswahl der teratogenen Substanz ist zu beachten, daß in dieser Zeit das Agens noch ohne das Hindernis der Placentaschranke direkt auf die Frucht einwirkt.

Trifft eine Schädigung einen Embryo, erkrankt also die Frucht während der Embryogenese, so spricht man von einer EMBRYOPATHIE. Da bei dem ventral gekrümmten Embryo die endgültige Körpergrundgestalt durch Primitivorgane weitgehend festgelegt ist, kann es zu unterschiedlichen Fehlbildungen der einzelnen Systeme kommen. Somit steht bei der Embryopathie häufig ein gezielter Komplex an Mißbildungen, also ein Syndrom, im Vordergrund. So können zum Beispiel Mißbildungen der Gesichtsregion zusammen mit Dysplasien der Extremitäten entstehen. Charakteristisch für Embryopathien ist außerdem, daß auf keinen Fall die Grundgestalt beeinflusst wird wie bei den Blasto-Kyematopathien. Die

auffälligste Erscheinung bei Embryopathien ist die Extremitätenmißbildung. In diese Phase läßt sich auch die Thallidomidwirkung einordnen. Die primitive Gesichtsregion ist während dieser Phase besonders empfindlich. Da die föto-maternale Beziehung durch teratogene Einflüsse unbehelligt bleibt und die Ausbildung der definitiven Organe vollzogen ist, führen Störungen seltener zum Absterben der Frucht, häufiger zur Manifestation der Mißbildung.

Was die Reproduzierbarkeit von Mißbildungen anlangt, also die Erstellung der Phänokopie, ist diese durch die Komplexität des Systems embryoplacenta-maternalen Kreislaufes besonders günstig. Zu erwarten sind also in dieser Terminationsperiode Agenesien, Aplasien, Hypoplasien und Dysplasien. Dies sind Fehldifferenzierungen der groben Form wie Stenose, Atresien, Verschmelzungen von Organen oder Extremitäten, z.B. Syndaktili. Ebenso sind Dysraphien, Spina bifida, Meningocelen und Myelocelen.

Als FÖTOPATHIEN werden Schädigungen bezeichnet, die durch teratogene Einwirkungen während der frühen oder späten Fötogenese auftreten.

Die frühe Fötogenese ist der Abschnitt der Entwicklung, in dem die für die jeweilige Art charakteristische Gestalt durch die Ausbildung der definitiven Organe aus den Primitivanlagen der Frucht verifiziert wird. Ebenso können in dieser Phase noch verspätete Bildungsvorgänge zum Tragen kommen, wie der Gaumenverschluß, die Nierenausbildung, die Gesichtsgestaltung. Teratogen besonders empfindlich sind Gesicht und Körperskelett, somit die Nerven des Gehirns und des Rückenmarks. Häufige Fötopathien können also in dieser frühen Phase sein: Gaumenspalte, Brachygenien, Mißbildungen der Zahnleiste, Mikro- und Aglossien, ebenso Hypertelorismus, Wachstumshemmung, Ossificationsstörungen

und Atresien der Hohlorgane. Auffällig ist jedoch das stete Fehlen der Extremitätenmißbildungen. Im Vordergrund steht das Auftreten des Mißbildungssyndroms.

Entwicklungsstörungen, die zur späten Fötogenese gezählt werden, also im Zuge der Differenzierung Reifung und Wachstum auftreten, manifestieren sich meist im Gehirn und in den Gonaden. Besonders anfällig ist diese Phase gegenüber Noxen, wie dem Erreger der Toxoplasmose, Zytomegalie, Morbus Hämolyticus Neonatorum und Lues.

C III DIE ÄTIOLOGIE DER MIßBILDUNG

Hier stellt sich die Frage, welche möglichen Verhältnisse, Veränderungen, Wirkstoffe oder Einwirkungen generell die Entwicklung stören und Mißbildungen erzeugen können. Die möglichen Ursachen von Mißbildungen bei Mensch und Tier liegen erstens im Endogenen, also im werdenden Leben selbst, zweitens in der föto-maternalen Beziehung oder im mütterlichen Stoffwechsel als periphere oder physiologische Mißbildung, drittens im Bereich des Exogenen, also von außen aus der Umwelt über den mütterlichen Organismus und Stoffwechsel auf die Frucht übertragene Mißbildung.

C III 1 DIE ENDOGENE MIßBILDUNGSURSACHE

Die endogene Mißbildung beruht auf der von der Norm abweichenden Erbanlage, etwa durch ein Fehlen der Proteinsynthese. Zum anderen wäre an das falsche Ablesen oder falsches Umsetzen des Programms der RNS für die Proteinsynthese zu denken. Typisch für eine so entstandene Kopie ist, daß sie nur auf das jeweilige Individuum bezogen und teratogen noch schlecht induzierbar ist.

C III 2 DIE PERIPHERE MISSBILDUNGSURSACHE

Defekte der Mutter - Fruchtbeziehung können oft auch ohne äußere Einflüsse anomal verlaufen. Gelegentlich kann auch der Blastozyst die Tube oder die Bauchhöhle an Stelle des Uterus suchen, ebenso muß man um die Placentations-Nabelschnuranomalien wissen. Selbst wenn der Nabelschnuran-schluß richtig erfolgt ist, kann es durch die Nabelschnur bei embryonalen oder fötalen Bewegungen zur Abschnürung von Gliedern kommen. Dies geht bis zur vollständigen Amputation. Ebenso führen Risse oder Verklebungen der Eihäute zu Deformationen. Fehlleistungen des mütterlichen Stoffwechsels, wie Hypoxie oder Anoxie, Störungen des Hormonhaushaltes, unregelmäßige Steroidausschüttungen, erhöhte Serotoninausschüttung, falscher Kohlehydrat-Stoffwechsel oder Insulinmangel können während der Embryogenese zu Mißbildungen, in der Fötalperiode zum Fruchttod und zum Abort führen. An dieser Stelle sind noch Ernährungsstörungen, wie Vitamin-A-Überdosierung und Enzymdefekte zu nennen.

C III 3 DIE EXOGENE MISSBILDUNGSURSACHE

Bei exogenen Mißbildungen werden die Noxen aus der Umwelt über die Mutter auf die Frucht übertragen. Es lassen sich drei markante Gruppen unterscheiden: die biotischen, physikalischen, chemischen Faktoren. Zur erstgenannten Gruppe gehören Krankheitserreger, wie Viren, Bakterien, Röteln-embryopathien und Fötopathien, Poliomyelitis, Virushepatitis, Herpes simplex der einen, Listeriose, Tuberkulose und Typhus der anderen Gruppe sind in ihrer fruchtschädigenden Wirkung bekannt.

Für die Gruppe der physikalischen Teratogene sind die ionisierenden Strahlen als die wichtigsten zu nennen. So ist schon seit 1921 durch die Arbeit von ASCHENHEIM bekannt,

daß die Frucht durch Röntgenstrahlen Mißbildungen erfährt. Zu weiteren physikalischen Einflüssen gehört neben zu starken Körpertemperaturschwankungen der Mutter eventuell auch eine zu frühe Ultraschallbehandlung im Rahmen der perinatalen Medizin.

Die chemischen Substanzen der folgenden Reihe haben den größten Anteil der teratogenen Beeinflussung. Die heute in zunehmendem Maße verwendeten Zytostatica und Antibiotika sind ebenso als Teratogene zu bezeichnen wie die in unserem Lebensbereich immer stärker auftretenden Medikamente, Lebensmittelzusatzstoffe, Genußmittel, Pestizide, Farbstoffe und Waschmittel. Die in den sechziger Jahren aufgetretene Thalidomidembryopathie verdeutlicht dies.

C IV AUFLISTUNG TERATOGENER SUBSTANZEN UND IHRER WIRKUNG

HALE gelang es 1935 zum ersten Mal, Mißbildungen durch Hypervitaminose A an Schweinen zu erzeugen, 1941 gelang dies ANDERSEN bei Ratten. In den folgenden Jahren kamen vielerlei Substanzen teratogen zum Tragen. Von diesen hatten die chemischen Verbindungen den größten teratogenen Anteil.

Der Katalog der Teratogene (1973) von SHEPARD nennt unter anderem:

Lost-Derivate, Alkan-Sulfonate, Sulfonamide, Hydramin-Derivate, Folsäure-Nikotinamid-Antagonisten, Purin-Pyrimidin-Analoge, großmolekulare Antibiotika, AZO-Farbstoffe, Salizylate, Hydroxamsäuren, substituierte Harnstoffe, Barbiturate, N-Alkylcarbonsäureamide, Aminosäuren wie Leucin, Halluzinogene, Weckamine, Alkaloide, Enzyminhibitoren, anorganische Verbindungen und Vitamine sowie Antivitamine.

Ebenso spielen physikalische und weitere Agentien eine teratogene Rolle. Allen gemeinsam ist, daß weniger die Beschaffenheit der Noxe eine Rolle spielt, sondern, wie es DRUCKREY mathematisch formuliert, die Anwendung der c.t.-Gifte. Somit hat die Relation zwischen Konzentration und Zeit Einfluß auf die Schwere der Mißbildung sowie auf intrauterine Resorption und Totgeburt. Dies bestätigten auch COHLAN, GILLMAN, GIROUD und SCHLÜTER. Dabei zeigte sich auch, daß mit wachsender Dosis die Zahl der Normalgeburten abnahm und die Quote der Mißbildungen zunahm, bis der teratogene Faktor in den Letalfaktor überging und nur noch Totgeburten oder Resorptionen resultierten.

C V LITERATURÜBERSICHT EXPERIMENTELLER VITAMIN-A-MISSBILDUNGEN BEI RATTEN

C V 1 MISSBILDUNGEN AM KOPF

- a. Anencephalus, Hydro-Mikrocephalus (NAKAMURA, ARAKI, MURAKAMI, SCHLÜTER, GIROUD, MARTINET, LANGMANN, WILSON)
- b. Fontanellenhämatom, Gehirnhernien (COHLAN)
- c. Mißbildungen der Augen, wie Exophthalmus, Mikrophthalmus, Katarakt und Cornea-Störungen (BABA, INABA, ARAKI, WARKANY, COHLAN, THOMSON, SCHWEISTHAL, DEUSCHLE, W.LANDAUER).
- d. Verbildungen der Schädelbasis
- e. Ohrmißbildungen, wie Mikrotie, Anotie, Veränderungen der Ossikel, Mißbildungen des Innenohres und Aplasie des äußeren Gehörganges (MURAKAMI, NAKAMURA, ALTMANN, GIROUD, MARTINET, WALKER, DELAHUNT, WARKANY, GILLMAN, HERTWIG, ABRAMOVICH, FRASER, POSWILLO, MELLANBY).
- f. Verkürzung des Ober- und Unterkiefers, Unterkiefermißbildungen (MURAKAMI, YUKIOKA, WARKANI, DEUSCHLE, ABRAMOVICH, HARRIS, POSWILLO, WALKER, DEVETO, KAMEYAMA, YARINGTON, JOHNSON, HEIBERG).
- g. Gaumenspalte und Septumverkürzung (ABRAMOVICH, BABA, WARKANY, DEUSCHLE, KOCHHAR, DELUCHAT, LEJOUR, NELSON, ASLING).
- h. Fehlen von Ohrspeicheldrüse und Kaumuskulatur (KALTER, WARKANY).
- i. Makroglossie (WARKANY, DEUSCHLE, KALTER, YARINGTON).

C V 2 MISSBILDUNGEN AN DEN EINGEWEIDEN

- a. Nebennierenvergrößerungen
- b. Leberverfettung
- c. Schäden an Herz, Lungenalveolen und Nieren
- d. Analatresien
(RODAHL, DRIGALSKY, WARKANY, COHLAN, GILLMAN).

C V 3 MISSBILDUNGEN DES SKELETTS

- a. Spina bifida
- b. Veränderungen der Extremitäten
- c. Schwanzmißbildungen
- d. Spontanfrakturen
- e. Klumpfüße
(FELL, WENDT, DEUSCHLE, WARKANY, CALAZZO, HAMBURGH, TAKEKOSHI, MELLANBY, NELSON).

C V 4 MISSBILDUNGEN DES NERVENSYSTEMS

C V 5 VERÄNDERUNGEN DER HAUT

Über induzierte Mißbildungen des äußeren, mittleren, sowie des Innenohres, die in dieser Arbeit speziell untersucht wurden, liegen bis heute noch keine detaillierten Literaturstellen vor. Alle bekannten Aussagen über dieses Gebiet waren allumfassend, wie etwa "Gefunden wurden Veränderungen im Mittelohr" oder "die Ohrmuschel war mißgebildet." Lediglich ALTMANN beschrieb 1955 an Hand trypanblau gefärbter Histologieschnitte fötaler Rattenköpfe Veränderungen der Ossikel, Atresien des äußeren Gehörgangs und Innenohrmißbildungen.

C VI ANGEBORENE MIßBILDUNGEN UND IHRE URSACHEN

Angeborene Mißbildungen sind laut WARKANY und KALTER 1961 als "auffallend morphologische Defekte" definiert, die zum Zeitpunkt der Geburt vorliegen. SCHWALBE dagegen erklärte noch 1906 Mißbildungen als eine während der fötalen Entwicklung zustande gekommene angeborene Veränderung der Morphologie eines oder mehrerer Organe oder Systeme des Körpers, die außerhalb der Variationsbreite der Spezies liegen. Obwohl die Mißbildungsvorgänge so alt wie die Bildungsvorgänge sind, hat man noch im 17. Jahrhundert dieses Gebiet dem Bereich des Überirdischen zugeordnet, was das damalige Schrifttum zeigt.

Worte, wie Monster, drücken Angst und ein unheimliches Gefühl aus, während Terata für Wunder aber auch Ungeheuer stehen. Erst parallel zur technisierenden Entwicklung dieses Jahrhunderts hat sich die Erkenntnis durchgesetzt, daß Mißbildungen nicht nur natürliche Fehlleistungen des biologischen Geschehens sind, sondern auch durch exogene Faktoren entstehen können. Nicht zuletzt hat zu dieser Erkenntnis wiederum die Thalidomidkatastrophe von 1962 und der folgende Prozeß von Alsdorf 1968 geführt, obwohl schon Forscher wie DRUCKREY 1956 die ursächliche Beziehung zwischen dem Schlafmittel Contergan und den typischen Extremitätenmißbildungen erkannt haben.

Zwei bis drei Prozent aller Lebendgeborenen weisen bei der Geburt eine oder mehrere Mißbildungen auf. Dieser Prozentsatz verdoppelt sich bis zum Ende des ersten Lebensjahres, da viele Anomalien erst später erkannt werden können. Die WHO hat 1969 darauf hingewiesen, daß 10% auf genetische Faktoren und weitere 10% auf Umweltfaktoren zurückzuführen sind. Die restlichen 80% an Mißbildungen sind von unklarer Genese, eventuell entstehen sie aus einem noch nicht näher geklärten Zusammenspiel der beiden genannten Faktoren.

D

MATERIAL UND METHODE

D I UNTERSUCHUNGSGUT

Nach dem Studium der bei HUBER, GREEN, JENKINSON, beschriebenen Literatur über die Anatomie der Ratte wurden 120 weibliche Tiere des Wistar-Stammes (*mus norvegicus albinus*) mit einem Gewicht von 140 g bis 180 g als Versuchsobjekte herangezogen. Der Menstruationszyklus wurde durch Vaginalabstriche nach LANG und EVANS bestimmt und das Weibchen im Oestrus über Nacht mit dem Bock zusammen gesetzt. Ein am folgenden Morgen auf Spermien untersuchter Vaginalabstrich sicherte eine stattgehabte Kopulation. Die mit dem Nachweis von Spermien gesicherte Befruchtung wurde als erster Tag der 22tägigen Gestation bezeichnet. Während der ganzen Tragezeit wurden die Tiere mit dem handelsüblichen Trockenfutter und Wasser nach Bedarf ernährt. Das Ziel war, den 120 Tieren zu einem bestimmten Zeitpunkt einmalig Vitamin A in Überdosis zu verabreichen, obwohl NOLEN 1969 eine teratogene Beeinflussung durch Vitamin A an Wistar-Stamm-Ratten als gering einschätzte. Als Teratogen diente das von COLHAN, ABRAMOVICH, GIROUD, RODAHL, WALKER und CALAZZO erprobte ölige Vitamin A als Palmitat der Firma La Roche (Arovit^R).

D II VITAMIN A UND SEINE BEDEUTUNG FÜR DAS GESUNDE LEBEN

Das Epithelschutzvitamin, Vitamin A, hat seine besondere Bedeutung in der Zellneubildung und ist ferner für die Reproduktionsfähigkeit für normales Wachstum und das Sehvermögen verantwortlich. So kann eine Hypervitaminose zu Wachstumsstörungen der Knochen und Zahnentwicklung, Vertäuung der Schweiß-Talgdrüsen und nicht zuletzt zu Nachtblindheit führen; da sowohl Hypo- als auch Hypervitaminosen

kongenitale Mißbildungen hervorrufen können, ist auf eine genaue Dosierung während der Gravidität zu achten. Vitamin A und sein als Karotin bezeichnetes Provitamin ist lipophil und hydrophob sowie leicht oxidierbar. Die Quellen der Vitamin-A-Zufuhr bilden neben Leber, Milch, Eidotter, auch grünes Gemüse, Karotten und Fette besonderer Art. Der Tagesbedarf des gesunden Menschen beträgt etwa 2500 IE. Die Speicherung findet außer im Fettgewebe vor allem in der Leber statt, die bis zu 90% des Vorrates enthält. Dieser Vorrat wird besonders bei Infektionen, Intoxikationen und fieberhaften Erkrankungen rasch abgebaut.

D III ZEITPUNKT UND DOSIS DER VITAMIN-A-VERABREICHUNG AN 120 SCHWANGERE RATTEN

Da die Teratogenese ein Produkt aus der Interaktion zwischen der Art der Wirkung, also dem Zeitpunkt und der Dosis einer keim-schädigenden Substanz, und der Reaktion des Objektes, also der Frucht, ist, galt es, eine möglichst genaue teratogene Determinationsperiode zu finden. Dabei zeigte sich, daß frühe Entwicklungsabschnitte, bei denen der Keim noch histotroph ernährt wird, wie während der Hauptorganbildungsphase, die teratogen empfindlichsten Abschnitte der Entwicklung sind. Dieser Zeitpunkt liegt nach Untersuchungen von HAMBURGH, GILLMAN, INGALIS, RUSSELL und SCHLÜTER für das Ohr der Ratte zwischen dem 7. und 13.Tag, wobei eine Variationsbreite von $\pm 0,5$ dies auftreten kann. Diese sensible Phase kann durch mannigfaltige Noxen beeinflusst werden, da die teratogenen Stoffe mittels der histotrophen Ernährung ohne Hindernis der Placentaschranke aus dem mütterlichen Organismus der Frucht zugeführt werden können. Da ein genauer Terminationszeitpunkt speziell für Ohrmißbildungen als nicht bekannt vorlag, wurden die

120 Muttertiere in vier Gruppen (zur Applikation am 8., 9., 10. und 11.Tag) zu je 30 Tieren aufgeteilt. Aus jeder dieser nach Tagen geordneten Gruppen, bestehend aus je 30 tragenden Muttertieren, wurden an je 10 Tiere einmalig 50.000, 80.000 oder 100.000 IE Vitamin A verabreicht. Somit hatten am Ende der Versuchsreihe 12 x 10 gravide Tiere jeweils zu verschiedenen Zeitpunkten eine einmalige Gabe von Vitamin-A-unterschiedlicher Dosierung verabreicht bekommen. Die mitbetroffenen Föten konnten somit als unterschiedlich teratogen geschädigt betrachtet werden.

D IV NARKOSEART UND TECHNIK DER VERABREICHUNG VON VITAMIN A

Unter flacher Nembutalnarkose (1 mg/Kg intraperitoneal) wurde die Substanz über eine Magensonde dem Muttertier verabreicht. Die Erhaltung des Schluckreflexes erschien von Bedeutung, da beim Zurückziehen der Sonde keine Substanz regurgitiert werden durfte. Schon ein geringgradiger Verlust von Flüssigkeit hätte eine erhebliche Änderung der verabreichten Einzeldosis zur Folge gehabt (100.000 IE = 1 ml).

D V ANZAHL DER ZUR UNTERSUCHUNG GELANGTEN TIERE

Von 552 spontan geborenen Tieren wurden am ersten Tag nach der Geburt 248 von den Muttertieren gefressen. Von den restlichen 304 Tieren töteten die Muttertiere im Laufe der ersten beiden Tage postpartum weitere 72 durch Abbeißen der Hirnschale. Diese auffallend hohe Zahl von getöteten und gefressenen Tieren (in der Literatur bis zu 45%) ist auf eine instinktive Manifestation der Erbhygiene zur Erhaltung der Reinheit der Art bei den Muttertieren zurückzuführen. Auffallend war weiterhin, daß die Zahl der

Geburten mit steigender Vitamin-A-Dosierung zurückging, was nach LASSEN, DELHAHUNT, WISLOCKI, GIROUD und MARTINET auf eine erhöhte intrauterine Resorption zurückzuführen sein dürfte. Der normale Wurf einer Rattenmutter beträgt 10 bis 12 Junge. So ist eine Resorption von 50% nur auf das logarithmische Ansteigen der Dosis-Wirkungsbeziehung zurückzuführen. In der eigenen Serie lag in Übereinstimmung mit der Literatur von GILLMAN (51%) die Resorptionsquote zwischen 40% und 50%. 157 weitere Tiere überlebten das Nesthockerstadium nicht. Auf eine Schnittentbindung der Föten zur Gewinnung von mehr und stärker geschädigten Tieren konnte nicht zurückgegriffen werden, da in dieser Arbeit nur Tiere zur Untersuchung herangezogen wurden, die lebensstüchtig waren. Dies waren 75 spontan geborene und vorgeschädigte Tiere. Sie erreichten ein Gewicht von 120 g bis 180 g und eine Länge zwischen 12 cm und 19 cm. So konnten 75 erwachsene Tiere zur mikrochirurgischen und histologischen Auswertung der Mißbildungen der Ohrregion, des ersten und zweiten Kiemenbogens sowie umgebender Strukturen herangezogen werden.

D VI MIKROCHIRURGISCHE PRAEPARATION UND PHOTODOKUMENTATION

Unter einem Operationsmikroskop der Firma Zeiss (Vergrößerung 6-10-16-25-fach) wurden die Tiere mit Mikroinstrumenten unter besonderer Berücksichtigung der Ohrmuschel, des äußeren Gehörganges, des Trommelfells, des Mittelohres, der Ossikel, der Nerven, der Muskeln, des Innenohres, des Unterkiefers, des Hyoids, der Schädelkalotte, des Felsenbeines und des Meckel'schen Knorpels in mikrochirurgischer Verfahrenstechnik, wie sie in der Mittelohrchirurgie beim Menschen angewandt wird und bei PAULSEN ab Seite 51 beschrieben ist, untersucht. Die Praeparation erfolgte von außen nach innen schichtweise unter Eröffnung der lufthaltigen

Anteile; die wichtigsten Stationen wurden photodokumentarisch festgehalten.

D VII HISTOLOGISCHE UNTERSUCHUNG VON FELSENBEINSERIENSCHNITTEN

Neben der mikrochirurgischen Praeparation wurden die ausgereiften Ohren auch durch histologische Schnitte von 5 bis 7 μ Dicke und in 30 μ Abstand aufgearbeitet und in HE bzw. nach VAN GIESON gefärbt. Um die Beziehung verschiedener Ohrbestandteile zueinander und zu ihren umgebenden Strukturen, etwa Meckel'scher Knorpel zu os tympanicum, zu analysieren, wurde ein Teil der Köpfe mit mißgebildeten Ohrregionen frontal, eine andere Gruppe längs-vertikal und der Rest der Köpfe horizontal geschnitten.

Pathologische Veränderungen im histologischen Bild wurden photodokumentiert und mit den mikrochirurgischen Befunden verglichen. Insgesamt wurden 480 Schnitte von erwachsenen Tieren auf Mißbildungen der Ohrregion analysiert.

E

DIE ATRESIA AURIS CONGENITA

E I DAS SYNDROM DER ATRESIA AURIS CONGENITA

Eine ganz variable Gruppe von Fehlbildungen der Ohrregion bestimmt das Bild dieser Anomalieform. Nach ALTMANN jedoch sind diese Fehlbildungen in typischer Anordnung vereint, wobei häufig der Verschluss des äußeren Gehörganges zu beobachten ist. Grundlegend ist die dysplastische Beeinträchtigung des hinteren Endes der beiden obersten Kie-menbögen und der benachbarten Derivate der ersten Schlundtasche. Schon im 15. Jahrhundert beschrieb GRADENIGO dieses Mißbildungssyndrom, später waren es unter anderem HALLER und PLUSKAL. In einem Drittel der Fälle ist laut STEINBRÜGGE, MOOS und WOTZILKA eine Mißbildung des Innenohres zu erkennen. Erst die Thalidomid-Embryopathie des Jahres 1969 brachte eine auffallende Häufung dieses Leidens mit sich und erweckte das Interesse der Embryologen auch hinsichtlich einer operativen Hörverbesserung (HENDRICKX, AXELROD, LENZ, PARTSCH, MIEHLKE). Die ersten plastisch-operativen Versuche von JAEGER 1835 und KIESSELBACH 1883 in Erlangen waren mit erheblichen Nachteilen, wie Facialis-lähmung und Innenohrschaden, verbunden. Erst 1949 ist durch operationstechnische Erweiterungen OMBREDANNE und PATTÉE eine systematische Operation gelungen. BEICKERT, VOGEL, PLESTER und andere Autoren weisen noch heute auf die Uneinig-keit über Indikation und Operationsalter des Patienten hin. Die A.a.c. stellt eine Gruppe angeborener Ohrdysplasien von Ohrmuschel, Gehörgang und Mittelohr dar. Die teratogene Terminationsphase liegt beim Menschen um den zweiten Fötal-monat. Da auch noch sich später formierende Strukturen, wie das Os tympanicum, beteiligt sind, handelt es sich nach VIRCHOW bei der Atresie um die Folgen aktiver, irritativer, örtlich wirkender irreversibler exogener Vorgänge.

E II DEFINITION DER ATRESIEPLATTE

Die Atresieplatte besteht aus einer 2 bis 12 mm dicken knöchernen Platte, die teils homogen, spongiös, von dreieckiger Form und mit einer kleinen Einsenkung oder schmalen Öffnung versehen ist. Nach LÜSCHER wird sie durch eine Bindegewebsspalte in eine mediale und laterale Lamelle geteilt. Die Platte bildet die Grenze zwischen dem oft atretischen Gehörgang und dem Mittelohr, wobei oft das Trommelfell fehlt. Nach ALEXANDER, BENESI und NAGER kann dieses oft als Rudiment erhalten bleiben. Weiterhin behaupten sie, daß sich die Atresieplatte medial der normalen Trommelfell-Lage befindet und die Paukenhöhle einengt. Nach oben zu ist sie mit dem Tegmen tympani verwachsen und nach unten mit den Knochenbälkchen. DOEDERER beschäftigte sich schon 1735 mit der Genese der Atresieplatte, doch erst 1921 beschrieben ALEXANDER und BENESI zwei Möglichkeiten der Entstehung von einerseits Unterentwicklung und andererseits Exzeßbildung des Os tympanicum im Bereich der Kiemenbögen.

E III HYPOTHESE ZUR FORMALEN GENESE DER ATRESIEPLATTE

Es gibt 6 Theorien zur Entstehung der Platte. Einmal die Wucherung des processus styloideus verbunden mit einer Aplasie des Os tympanicum. Nach ALTMANN, DEUTSCH, LÜSCHER, MARX und REICHERT wächst der craniale Teil des Reichert'schen Knorpels als Styloidende wie eine Keule in der Paukenhöhle dem Tegmen tympani zu.

Zweitens besteht die Theorie der Hypertrophie des processus styloideus vergesellschaftet mit einer Hypoplasie des Os tympanicum, das als Rudiment unterentwickelt das Wachstum des processus styloideus anregt.

Drittens spricht man von einer Hyperplasie des Os tympanicum, wenn nach POLITZER und W.MEYER die Entstehung der Platte, also ein hyperplastisches, plattenartiges Os tympanicum, eine konzentrische Einengung oder Verklumpung des äußeren Gehörgangs bewirkt.

Eine Hyperplasie der Pars mastoidea entsteht viertens nach E.G.MAYER durch eine Hypoplasie des Os tympanicums.

MARX, LÜSCHER und ALTMANN sehen im fünften Fall die Atresieplatte aus einem caudalwärts gerichteten Auswuchs der Squama des Os temporale hervorgehen.

In der letzten und sechsten Theorie wird eine konzentrische Einengung umgebender Strukturen für die Genese verantwortlich gemacht. DEUTSCH erklärt die Bildung der Atresieplatte durch Knochenresorption und folgender Knochenapposition.

E IV EINTEILUNG DER MITTELOHRMISSBILDUNGEN IN VERSCHIEDENE TYPEN NACH SCHWERE DER FÄLLE

Während ALTMANN drei Gruppen in der Mißbildungsskala kennt, unterscheidet MARX nach dem Zustand der lateralen Paukenwand zwei Gruppen mit verschiedenen Übergangsformen, die er in vier Typen aufteilt.

Bei der ersten Gruppe ist ein Trommelfell oder eine diesem ähnliche Membran ausgebildet. Bei der zweiten Gruppe wird die laterale Paukenwand hauptsächlich von Knochen gebildet.

Gruppe I entsprechend Typus I: Trommelfell ist plan vorhanden, geringe Deformitäten der Ossikel, die Pauke ist normal, der Paukenring unregelmäßig.

Gruppe II: Die laterale Paukenwand wird wesentlich durch Knochen geprägt.

Typus II: Die Paukenhöhle ist nicht verkleinert, die Ossikel sind nur zum Teil mißgestaltet, die übrigen Gebilde des Mittelohres sind erhalten.

Typus III: Er stellt die am häufigsten vorkommende Variante dar. Relative Einengung der Paukenhöhle durch Knochengewebe, die Ossikel sind stark mißgebildet oder fehlen.

Typus IV: Die Paukenhöhle fehlt vollständig, an ihrer Stelle findet sich spongiöser Knochen, die Ossikel und andere Mittelohrbestandteile fehlen.

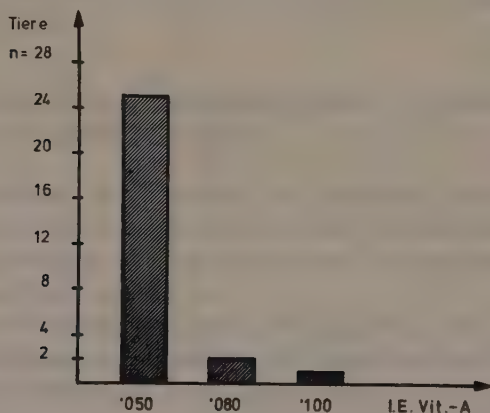
F

ERGEBNISSE

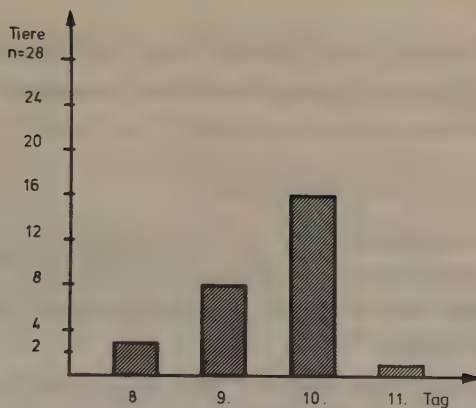
F I DIE HÄUFIGKEIT DER OHRMISSBILDUNGEN IN DER EIGENEN SERIE

Von den 75 erwachsenen Ratten, die mikrochirurgisch und histologisch praepariert wurden, hatten 28 Tiere (37,3%) auffällige Veränderungen der Ohrregion und benachbarter Strukturen. Hinzuweisen ist bei diesen Zahlenangaben auf die schon stattgehabte Selektion, wie Mazeration, Resorption, Abort und Tötung der Frucht seitens der Versuchstiere.

Die folgenden Tabellen geben eine Übersicht in Bezug auf die Anzahl der untersuchten Tiere sowie auf die Häufigkeit von Mißbildungen in Abhängigkeit von Zeit und Dosis der Vitamin A-Applikation:



Diese Tabelle zeigt die Anzahl der überlebenden mißgebildeten und schließlich erwachsenen Tiere in Abhängigkeit von der Vitamin A-Dosis. Hieraus kann nicht gefolgert werden, daß höhere Dosen weniger Mißbildungen verursachen. Vielmehr, daß höhere Dosen letal wirken und somit die teratogene Schädigung nicht mehr mit dem Leben in Einklang zu bringen ist.



Diese Tabelle zeigt erwachsene Tiere mit Kopfmißbildungen, die alle aus einer einmaligen Verabreichung von 50000 IE Vitamin A (0,5 ml), gegeben am 8., 9., 10. und 11.Tag der Gestation, resultieren.

F II FORMEN DER OHR- UND SCHÄDELMISSBILDUNGEN IN DER EIGENEN SERIE

Auf den nachfolgenden Seiten sind die mikrochirurgisch und histologisch gewonnenen pathologischen Anomalien aufgeführt.

F II 1 MIKROCHIRURGISCHE ERGEBNISSE

Von 28 erwachsenen Tieren, die mikrochirurgisch auffällige Veränderungen der Ohrregion aufwiesen, hatten 6 (21%) beidseitige und 12 (42%) einseitige Mißbildungen folgender Gestaltung:

- Mißbildung und Dystopie der Ohrmuschel 11mal (39%) Abb.3
- Atretischer oder blind endender äußerer Gehörgang 13mal (46%) Abb.4
- Veränderung des Paukenhöhlenlumens 6mal (21%)
- Ersatz des Trommelfells durch Knochen oder Bindegewebe 12mal (42%) Abb. 7,8
- Aplasie oder Mißbildung der Ossikel 4mal (14%) Abb.10,15
- Atypischer extra-intratympanaler Facialisverlauf 6mal (21%).

F II 2 HISTOLOGISCHE ERGEBNISSE

Histologisch gesicherte Anomaliebefunde:

- Mißbildung von Hammer, Amboß und Steigbügel 24mal (85%) Abb. 6,9,13
- Hyperplasie des Os tympanicum 3mal (10%) Abb.9, 11, 12
- Mißbildung des Trommelfells 15mal (53%) Abb. 9, 12
 - a) bindegewebig 7mal b) knöchern 8mal
- Mißbildung der Paukenhöhle 7mal (25%) Abb.6,9,11,12,13
- Atresie des Foramen ovale 3mal (10%) Abb.15
- Verlagerung und Hypertrophie der Mittelohrmuskeln 5mal (17%)
- Hypoplasie sowie Verlagerung des Nervus facialis 6mal (21%)
- Mißbildung des Innenohres mit Dystopie 3mal (10%) Abb.14

F II 3 WEITERE BESONDERHEITEN

Weiterhin wurden folgende Besonderheiten beobachtet:

- Hypoplasie des Unterkiefers und Unregelmäßigkeiten oder Mangel an Entwicklung der Molaren, palatinalen und maxillaren Abschnitte des Gesichts 3mal (10%) Abb.2
- Veränderung des Augenbulbus, entweder zu klein oder prominent 6mal (21%) Abb.3
- Mißbildungen des Schädels waren bis auf eine Protuberanz der Stirn nicht nachweisbar. Abb.3
- Durchschnittlich wurde ein allgemeiner Minderwuchs der erwachsenen, mißgebildeten Tiere um etwa 6 cm von normal 19 cm festgestellt. Abb.1

F II 4 BEFUNDE IM SINNE DER A.A.C.

Befunde am äußeren Gehörgang entsprachen Veränderungen, die der menschlichen A.a.c. entsprechen:

- Einige Verkleinerungen der beiden Ohrmuscheln
- Der angedeutete äußere Gehörgang in Form eines Grübchens
- Knöcherne oder bindegewebige Atresien des äußeren Gehörgangs. Abb.6,8,12
- Der äußere Gehörgang war als bindegewebiger Strang ohne Anlage eines Trommelfells vorhanden.

F II 5 MIßBILDUNGEN DES TROMMELFELLS MIKROCHIRURGISCH UND HISTOLOGISCH AUSGEWERTET

Fehlbildungen des Trommelfells wurden 19mal (67%) beobachtet. Es war:

- bindegewebig verdickt 7mal (25%) Abb. 6
- homogen knorpelig 6mal (21%) Abb.13
- im caudalen Anteil verknöchert, im cranialen Abschnitt normal 3mal (10%) Abb.9
- homogen verknöchert 6mal (21%) Abb. 7,8,12.

Das mißgebildete Trommelfell war stets in normaler Stellung zwischen äußerem Gehörgang und Mittelohr gelegen.

- Bei den untersuchten Fällen mit Ohrmißbildungen war das Trommelfell in 11 Fällen (39%) basal teilweise durch ein von caudal nach cranial knöchern verwachsenenes Os tympanicum ersetzt. Abb.9.
- In 7 Fällen (25%) war mikroskopisch kein Trommelfell nachweisbar. Seine Stelle nahm eine massive Knochenplatte ein, die übergangslos mit dem Os tympanicum in Verbindung stand. Hinter ihr befand sich entweder eine deformierte und septierte, aber lufthaltige Paukenhöhle oder sie war bindegewebig obliteriert. Abb.12.

F II 6 DER MECKEL'SCHE KNORPEL

- Der Meckel'sche Knorpel bildet sich normalerweise gegen Ende der Fötalzeit zurück. Bei zwei Ohren mit besonders auffälligen Mißbildungen des Innenohres war er als knorpeliger Strang persistent und zog der Unterkieferinnen-seite entlang zum Anulus tympanicus. Abb.14.
- Eine Rotation des Mittelohres um die Sagittalachse konnte nicht festgestellt werden.

F III SPEZIELLE BEOBACHTUNGEN IN DER PAUKENHÖHLE

F III 1 MIKROCHIRURGISCHE ERGEBNISSE

Während eine völlige Aplasie des Mittelohres als echte Hemmungsbildung in der eigenen Serie nicht beobachtet werden konnte und auch in der Literatur als selten gilt, wurden leichte bis mittelschwere Deformierungen und Verkleinerungen der Paukenhöhle häufiger beobachtet.

- Paukenhöhle zeigte verschiedene Varianten in Form und Ausdehnung einer allgemeinen Knochenhyperplasie 10mal (35%) Abb.12
- Spaltförmige, durch hyperplastische Knochenmassen bedingte Einengung. Abb.11.
- Verkleinerung in allen Richtungen. Abb.12.
- Verlagerung der Pauke innerhalb des Felsenbeines. Abb.14.
- Persistierende Arteria stapediale 2mal (7%) Abb.15

F III 2 HISTOLOGISCHE ERGEBNISSE

- Hammer und Amboß waren innerhalb der Paukenhöhle verlagert, formverändert sowie verklumpt. Es war kein Gelenkspalt zwischen den beiden nachweisbar 4mal (14%) Abb.6
- Der Steigbügel war von allen Ossikeln am häufigsten fehlgebildet, 11mal fehlte er ganz, 7mal waren seine Schenkel mißgebildet. Abb.12
- Die Mittelohrmuskeln waren 3mal hypertrophiert und atypisch lokalisiert

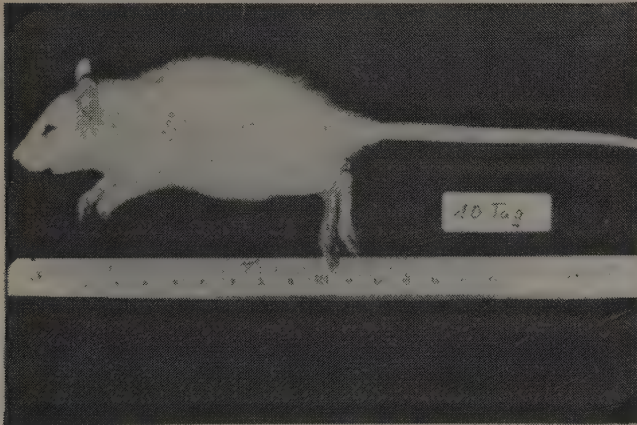
- Das Foramen ovale war in 3 Fällen knöchern atretisch.
Abb.15.
- Der Nervus facialis lag ohne knöchernen Kanal atypisch
und hypoplastisch.

F IV PHOTODOKUMENTATION DER ABBILDUNGEN 1 - 15

Photodokumentation der histologischen und mikrochirurgischen sowie der makroskopischen und röntgenologischen Befundung.

Aus 386 Bilddokumenten können folgend nur die signifikanten Abbildungen gezeigt werden.

Abb.1



minder-
wüchsige
Ratte

Abbildung 1 zeigt den durchschnittlichen Minderwuchs der mißgebildeten Tiere um 6 cm. Die normale Größe beträgt etwa 19 cm. Die in dieser Reihe untersuchten Tiere hatten daher eine mittlere Größe von 13 cm.

Abb.2



Abbildung 2 dokumentiert röntgenologisch die zu kleinen Rattenschädel im Vergleich zum normalen Kopf links oben und zeigt in der unteren Reihe die hypoplastischen und deformierten Unterkiefer.

Abb.3

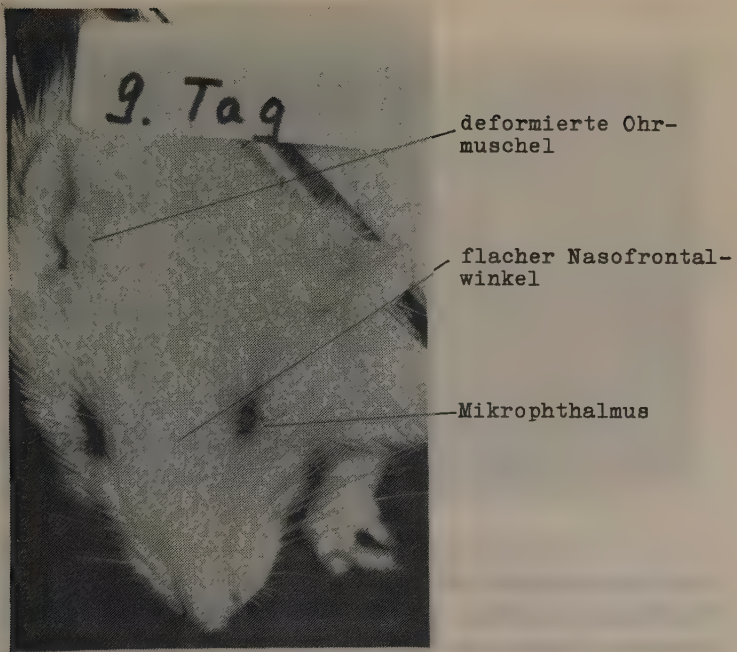


Abbildung 3 zeigt sowohl die blutige Mikrophthalmie der Augenbulbi als auch die leichte Deformierung der Ohrmuschel der linken Seite. Ebenfalls auffällig ist hier die Deformierung der frontalen Schädelkalotte und der flache Nasofrontalwinkel.

Abb. 4



Abbildung 4 dokumentiert in der oberen Hälfte des Bildes nach mikrochirurgischer Praeparation, daß kein äußerer Gehörgang angelegt ist. Als Vergleich sieht man in der unteren Bildhälfte eine normale Rattenohrkonfiguration .

Abb. 5



dystopi-
scher
äußerer
Gehör-
gang

Abbildung 5 zeigt makroskopisch einen erwachsenen Rattenschädel in Frontalsicht. Die Nadeln links und rechts markieren eine dystope Anlage der beiden äußeren Gehörgänge zueinander, wie sie in 39% der Fälle gefunden wurde.

Abb. 6

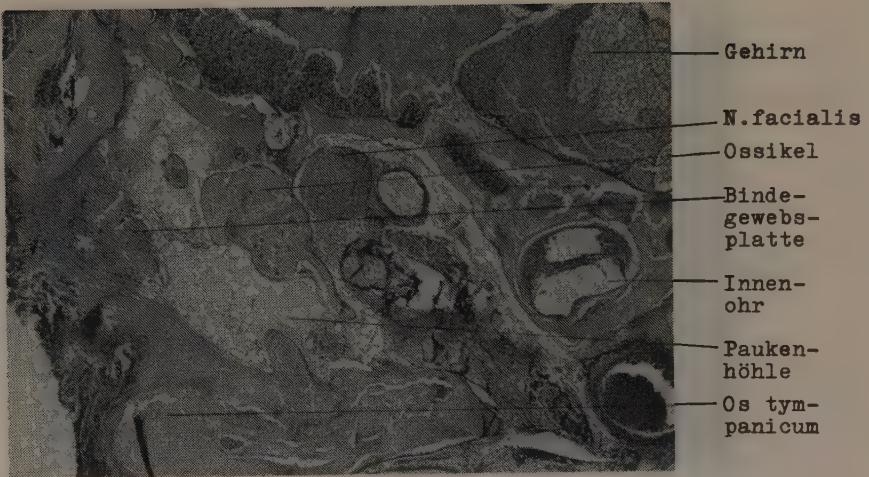
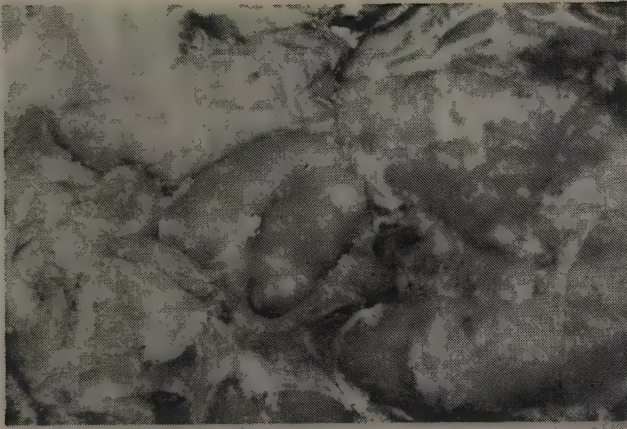


Abbildung 6 demonstriert an Hand eines histologischen Schnittes durch ein mißgebildetes rechtes Rattenohr folgende Besonderheiten: An der Stelle des Trommelfells steht eine dicke Bindegewebsplatte. Die Ossikel sind mißgebildet und verwachsen. Die Paukenhöhle ist konzentrisch eingeengt, deformiert und bindegewebig durchwachsen. Die Hammer-Amboß-ankylose kommt zu nahe dem ohne Knochenschale frei verlaufenden Facialis zu liegen. Das Innenohr ist dystopisch und mißgebildet.

Abb.7



knöchernes Trom-
melfell
mit Ein-
senkung

Abbildung 7 weist bei einem praeparierten linken Ratten-
ohr an Stelle des Trommelfells eine homogen verknöcherte
Platte auf, die eine kleine Einsenkung besitzt.

Abb.8.



knöchernes
Trommelfell
mit Spalt-
öffnung

Abbildung 8 zeigt eine etwa 3 mm dicke, massive Knochenplatte, deren Einsenkung sich in eine kleine Öffnung aufspaltet und die Platte in zwei Lamellen aufteilt. Nach weiterer mikrochirurgischer Präparation stellte sich heraus, daß die dazugehörige Paukenhöhle konzentrisch eingeengt war.

Abb.9

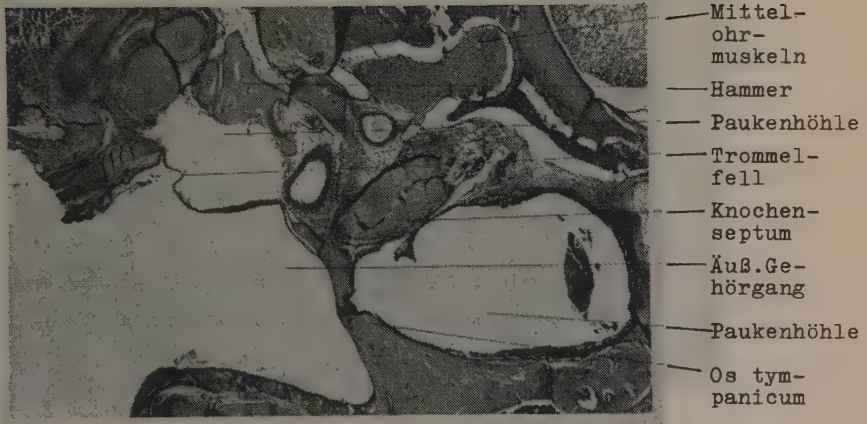
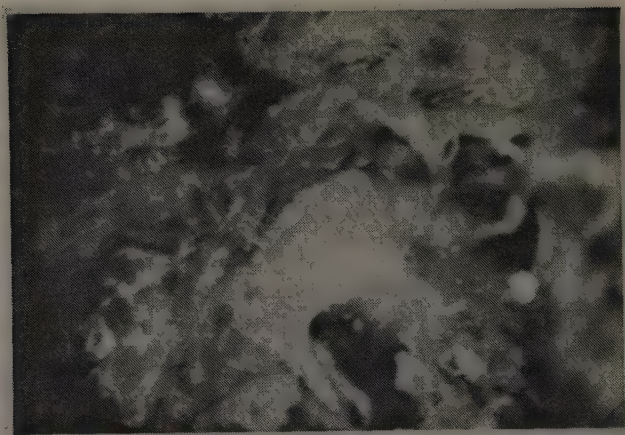


Abbildung 9 zeigt einen histologischen Schnitt durch ein rechtes Rattenohr. Das Trommelfell ist in seinem basalen Abschnitt durch das gewucherte Os tympanicum ersetzt. Die Paukenhöhle ist deformiert und durch ein Knochenseptum unterteilt. Die Ossikel sind mißgebildet, teils hypoplastisch, teils hypertroph aufgewulstet und ohne Kontakt zum Trommelfell. Die Hammer-Amboßankylose liegt dystopisch in der teilweise bindegewebig durchwachsenen Paukenhöhle.

Abb. 10



Hammer-
Amboß-
Ankylose

Abbildung 10 zeigt eine frei praeparierte Hammer-Amboß-ankylose, die im Hammer-Amboßkopf stark hypertroph ist und deren Schenkel hypoplastisch sind. Der zu kurze Hammergriff war etwa zu einem Drittel in eine von basal einziehende knöcherne, etwa 3 mm dicke Knochenplatte eingewachsen. Das so entstandene Gebilde stellte vor Beginn der Praeparation die Grenze zwischen äußerem und mittlerem Ohranteil dar.

Abb. 11

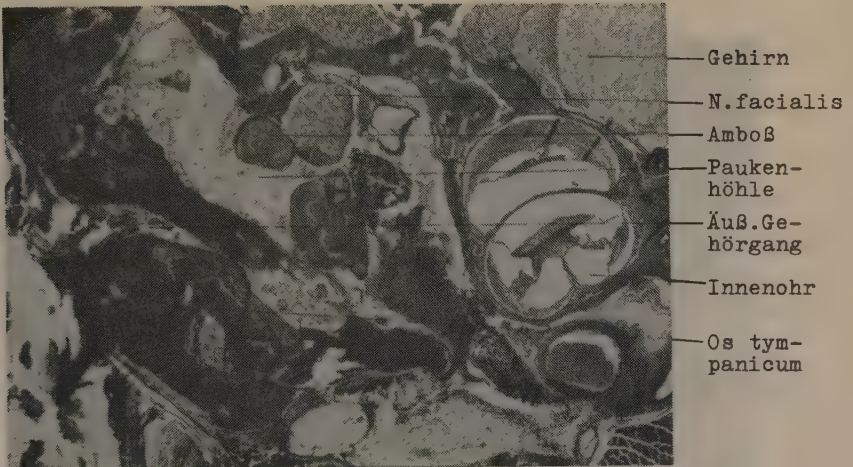
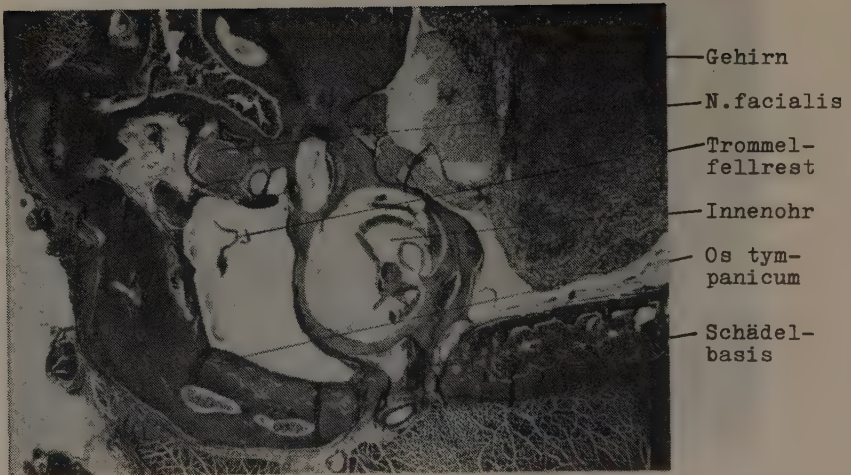


Abbildung 11 zeigt einen histologischen Schnitt durch ein rechtes Ohr und dokumentiert einen rudimentären engen äußeren Gehörgang mit abgeschilfertem Epithel. Der äußere Gehörgang ist durch das hyperplastische Os tympanicum nahezu verlegt. Die Paukenhöhle ist deformiert, die Ossikel sind mißgebildet. Der Nervus facialis verläuft ohne Knochenhülle frei in der Paukenhöhle. Das Trommelfell fehlt und die Paukenhöhle ist von gallertartigem Bindegewebe durchwachsen.

Abb. 12



Der histologische Schnitt in Abbildung 12 durch ein rechtes Ohr zeigt eine Hyperplasie des Os tympanicums, die sich von caudal nach cranial erstreckt. Das Os tympanicum kommt als Platte vor das Trommelfell zu liegen. Im cranialen Anteil ist das Trommelfell als Rudiment vorhanden. Das Foramen ovale ist knöchern verschlossen, die Ossikel sind hypoplastisch mißgebildet.

Abb. 13

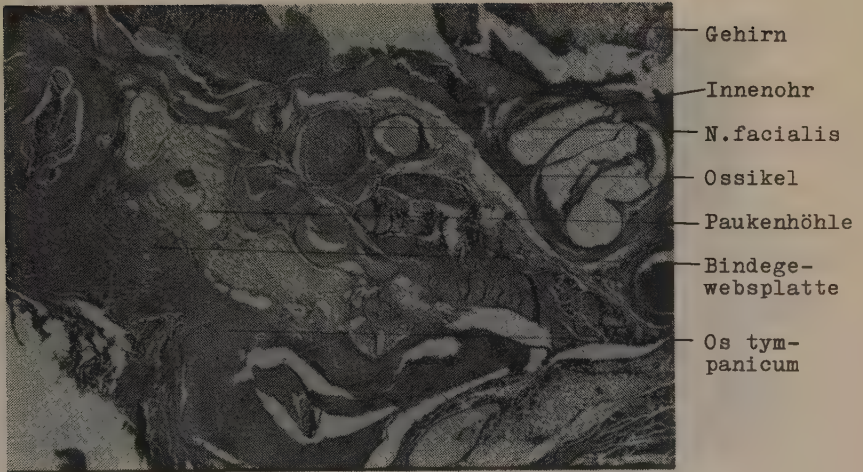


Abbildung 13 zeigt einen histologischen Schnitt und läßt an Stelle des Trommelfells eine Bindegewebsplatte erkennen. Die Paukenhöhle ist konzentrisch eingeengt, nicht lufthal-
tig mit Bindegewebe ausgefüllt. Die Ossikel sind deformiert und verlagert. Das Innenohr ist dystopisch zur Pauke. Der Nervus facialis kommt ohne Knochenhülle an die Ossikel zu liegen.

Abb. 14



Abbildung 14 zeigt in der linken unteren Bildhälfte einen persistierenden Meckel'schen Knorpel als Strang, der bei weiterer Praeparation zum Unterkiefer verläuft. Die Ossikel sind nicht angelegt. Das Innenohr ist stark deformiert und dystopisch. Ein äußerer Gehörgang war nur in Form eines Grübchens vorhanden. Ein Paukenhöhlenlumen war nicht vorhanden.

Abb. 15

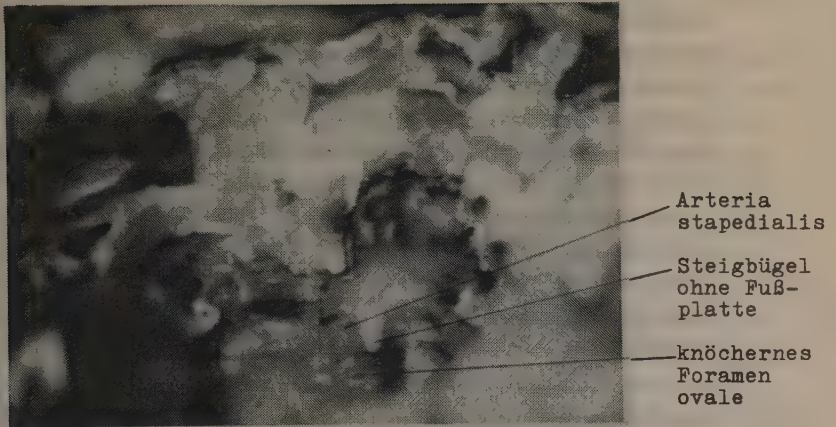


Abbildung 15 demonstriert bei fehlender Fußplatte eine Arteria stapediales, die zwischen Arteria carotis und Arteria externa verläuft. In der makroskopischen Aufnahme sieht man unterhalb der Arteria stapediales einen tief-sitzenden atretischen Verschuß des Foramen ovale. Die übrigen Ossikel waren mißgebildet und der äußere Gehörgang knöchern atretisch oblitert.

G

DISKUSSION

G I ALLGEMEINE ERGEBNISDISKUSSION

Die Ergebnisse haben dargelegt, daß durch eine einmalige Applikation einer hohen Dose Vitamin A, insbesondere von 50.000 IE neben 80.000 und 100.000 IE am 8., besonders aber am 9. und 10.Tag, aber auch am 11.Tag der Gravidität an Wistarstamm-Ratten schwere Mißbildungen des äußeren Ohres, des Mittelohres sowie benachbarter Strukturen induziert werden und die Körpergrundgestalt im Wachstum gestört wurde. Die Veränderungen lassen sich alle im Rahmen eines Mißbildungssyndroms sehen. DELAHUNT, KNAPP, KITTEL, LENZ, v.PARTSCH und ROSSBERG unterscheiden kleine und große Dysplasien, wie sie auch in der Thalidomidaera beschrieben und 8-fach gegenüber der normalen Mißbildungsquote als Schäden des ersten und zweiten Kiemenbogens gefunden wurden.

G II VERSUCH EINER DEUTUNG DER TERATOGENEN WIRKUNGSWEISE VON VITAMIN A IM RAHMEN DIESER UNTERSUCHUNG

Der Wirkungsmechanismus von Vitamin A bei der Erzeugung von Mißbildungen ist nach GILLMAN, MILLEN, McLAREN, WOOLLAM, HICKS, HOCHHAR, WILSON, FELL, ALTMANN, COHLAN, HUTCHINGS, SADHU, DONOWSKY, LUCY, MADDOCK und MORRIS bis heute noch ungeklärt. Ebenso offen bleibt die Frage, weshalb im gleichen Wurf ein Tier normal und das andere mißgebildet, und warum von paarigen Organen das eine fehlgestaltet und das andere unversehrt ist. McLAREN und MICHIE sehen eine eventuelle Erklärung darin, daß nicht alle Eier gleichzeitig ihren Nidationsplatz erreichen und nach HERTWIG die Placentation nicht zum gleichen Zeitpunkt die ganze Frucht erreicht.

Nach DAVIS und EVERETT passiert Vitamin A in normaler Dosierung die Placentaschranke nicht. Nur als Hypervitaminose,

wie sie in dieser Arbeit den Ratten gegeben wurde, lassen sich im fötalen Kreislauf hohe Serumspiegel finden. Dies haben ZUNIN und TESTA beim Hasen, später WENDT und DANN auch beim Menschen nachweisen können.

Wie beschrieben, wurden die Muttertiere vom 8. bis 11.Tag der Gravidität geschädigt, also während der Zeit der Blastogenese und Hauptorganbildungsphase. Die Mißbildungsergebnisse zeigten jedoch, daß Schäden gesetzt wurden, die sowohl die Anlagen der Blastogenese als auch der Hauptorganbildungsphase, aber auch die der frühen Fötalperiode trafen. Ebenso läßt die eigene Beobachtung, daß die rechte Ohrregion 3mal häufiger als die linke geschädigt war, auf eine indirekte teratogene Wirkung von Vitamin A bezüglich der Frucht schließen. Diese Seitenverteilung, die eventuell noch mit der Lage des Fötus zu erklären ist, und die verzögerte Mißbildungsentwicklung während der einzelnen Entwicklungsstufen lassen eher an einen Metabolismus der teratogenen Substanz im maternalen Körper, oder an eine Placentopathie, bei der die Placenta der Schadensvermittler ist, denken.

Die Ergebnisse zeigten, daß eine plötzliche und selbständige Schädigung der Abkömmlinge des ersten und zweiten Kiemenbogens sowie der ersten Kiemenfurche und umgebender Strukturen nicht als teratogene Reihe in Bezug auf Schwere und Ausdehnung aufgestellt werden kann.

Vielmehr sind die Schädigungen als Fehlleistung in einem bestimmten Zeitraum, nach SCHWALBE in einer teratogenen Terminationsperiode, nicht in einer Determination, zu sehen. Unter einer Terminationsperiode versteht man den Zeitraum, "in dem ein Schaden die Anlage eines Organes unterdrückt oder beeinträchtigt und spätestens bis zu dem Zeitpunkt eingewirkt haben muß, an dem die Anlage sichtbar wird". So ist die Darstellung der Mißbildungsogenese

im Rahmen einer Störung des übergeordneten Determinationsgeschehens, also der im Verlauf der Entwicklung auftretenden Organisator-Bezirke im Sinne Otto Hövels zu betrachten. Es genügt zur Erzeugung einer Mißbildung des Ohres eine Schädigung der Ohrblase, welche wiederum die Ohrkapsel induziert. Da die Ohrblase nach TÖNDURY, SPEMANN, GRUBER, NAGER und REYNIER ihrerseits von einem Kopforganisator, der als übergeordnetes Zentrum ein Blastemfeld im Rhombencephalon hat, beeinflußt wird, genügt es nach SPEMANN, GEINITZ und MANGOLD, den Induktionsvorgang des Blastemfeldes auf den Kopforganisator zu stören. Ob diesem Vorgang dynamische oder chemische Diffusionsvorgänge zugrunde liegen, ist bis heute noch nicht geklärt.

Auffällig bei den Mißbildungen der eigenen Untersuchungsreihe war stets das Auftreten einer Skala von Veränderungen, die von einer Hypoplasie bis zur Aplasie reichte und einer Tendenz zur Verschmelzung, wie etwa die Ankylosierung der Ossikel.

Ebenso verdeutlichten die Ergebnisse, daß mit zunehmendem Mißbildungsgrad eines Organbereiches auch die Nachbarbezirke betroffen waren, auch wenn sie nicht dieselbe Herkunft der Anlagen hatten.

Aber auch das Vorkommen vorwiegend halbseitiger Mißbildungen spricht für eine Störung übergeordneter Entwicklungsprozesse, was auch schon von VIRCHOW hervorgehoben worden ist.

G III FORMENANALYSE DEFORMIERTER ABKÖMMLINGE DES ERSTEN UND ZWEITEN KIEMENBOGENS SOWIE DER ERSTEN KIEMENFURCHE UND BENACHBARTER REGIONEN

G III 1 Einleitend sollen die Derivate der ersten beiden Kiemenbögen dargestellt werden.

Aus dem ersten Kiemenbogen entsteht primär der Oberkieferfortsatz und Unterkieferfortsatz. Aus dem ersteren entwickeln sich Gaumenbein, Oberkiefer und Jochbein, aus dem zweiten Mandibula, Hammer und Amboß. Der zweite Kiemenbogen ist Anlage für den Steigbügel, Griffelfortsatz und das Zungenbein. Aus der ersten Kiemenfurche teilen sich die Außenkiemenfurche und die Innenschlundtasche ab. Aus der Furche bilden sich äußeres Ohr, Trommelfell und äußerer Gehörgang; aus der Tasche gehen Paukenhöhle und Tube hervor.

Es können isolierte, nur einen Bezirk betreffende Mißbildungen, kombinierte, die mehrere Bezirke betreffen, und halbseitige Mißbildungen sowie otocephale Anomalien auftreten. Zur genauen Analyse sollen jeweils die einzelnen Mißbildungserscheinungen befundet werden.

G III 2 MIßBILDUNG DER OHRMUSCHEL UND DES ÄUSSEREN GEHÖRGANGES

Die fast senkrecht stehende Ohrplakode ist der am weitesten lateral liegende Teil des Ohres an dem ohnehin viermal so groß entwickelten fötalen Schädel. An eine externe mechanische Schädigung von Ohrmuschel und äußerem Gehörgang ist bei dieser exponierten Lage der Plakode zu denken. Dies zumal, wenn der Zusammenschluß der Ohrhöcker zur Muschel unterbleibt und die physiologische Wanderung der Muschel nach hinten oben gestört wurde. Die leichtgradige Muschelreliefveränderung und die Dystopie der Ohrmuschel als Ergebnis der Vitamin-A-Ein-

wirkung lassen an die obige Möglichkeit einer Schädigung denken. So sprechen auch konisch-blind endende Gehörgänge und membranöse bis knöcherne Atresien des äußeren Gehörgangs der in dieser Arbeit geschädigten Rattenohren für eine Schädigung, wie sie schon von VIRCHOW und SCHWENDT beim Menschen beschrieben wurde. Auffallend war weiterhin, daß immer alle drei Ohrabschnitte gleichzeitig, jedoch in unterschiedlichen Mißbildungsgraden, geschädigt waren, wie es auch MAUTHNER, WOTZILKA und ALTMANN beim Menschen fanden.

G III 3 VERÄNDERUNGEN DES TROMMELFELLS UND UMGEBENDER STRUKTUREN

Die Anomalien des Trommelfells waren in dieser Untersuchungsreihe von mannigfaltiger Art: Bindegewebig-membranöse, knorpelige, teilweise knöchern ausgebildete Atresien, aber auch vollständig knöcherne Verwachsungen des Trommelfells wurden befundet. Das Trommelfell war des öfteren in zwei Lamellen gespalten und war mit und ohne Einwachsungen des langen Hammergriffes versehen.

Eines war allen Anomalien gemeinsam: Die Platte lag jedesmal in der Ebene, in welcher das normale Trommelfell vermutet werden konnte. Bei einigen Verwachsungen der Ossikel mit der Atresieplatte, die nach LÜSCHER aus entwicklungsgeschichtlichen Gründen sekundär erfolgen, konnte in mikrochirurgischer Praeparation eine Verengung der Paukenhöhle von lateral her beobachtet werden. Solche Fälle zeigten im histologischen Schnitt jedesmal eine Beteiligung des Os tympanicum, das von caudal ohne Übergang keilförmig und hyperplastisch als Platte eingewachsen war.

Dieses basale Einwachsen ließ sich so als Verbreiterung und schildartige Vorwölbung bis hin zur weitgehenden

Eindeckung der Trommelfellage in Form einer Atresieplatte erkennen. Diese Ansicht vertraten schon KAUFMANN und BENESI. MARX und NAGER beschrieben operative Atresiebefunde beim Menschen, die neben der Platte noch normal konfiguriertes Trommelfell aufwiesen.

Ebenfalls ist der eigene Befund der zweigeteilten Lamellenplatte den Aussagen von LÜSCHER und GOSEPATH zuzuordnen, die eine mediale und laterale Lamelle mit zwei Ursprüngen erwähnen.

G III 4 DEFORMIERUNGEN DER PAUKENHÖHLE

Mikrochirurgisch und histologisch zeigten sich Einengungen der Paukenhöhle, die teils konzentrisch waren, teils nur das Epi- oder Hypotympanon betrafen. Der restliche Freiraum war in jedem Fall bindegewebig durchwachsen. Der Grad der Einengung erstreckte sich von leichter Hypoplasie über eine spaltförmige Einengung mit bindegewebiger Teilatresie bis zur völligen Aplasie der Paukenhöhle. Veränderungen dieser Art haben KRETSCHMANN, BEZOLD und POLITZER beim Menschen nachgewiesen.

G III 5 FEHLBILDUNGEN DER GEHÖRKNÖCHELCHEN, DER MUSKELN SOWIE DER NERVEN

Anomalien der Ossikel durch Beeinflussung des Meckel'schen Knorpels sind die auffälligsten Mißbildungen dieser Untersuchung. Von kleinen Verbildungen über Ankylosen bis zu Verklumpungen von Hammer und Amboß reichte die Verschmelzungstendenz der schädigenden Einflüsse. Von Hypoplasie bis zur totalen Aplasie ging die Skala der Veränderungen.

ALTMANN, ANSON, DELUCHAT, KAUFMANN, LUCAE, MEURMANN und WALLMANN berichteten in ihren Arbeiten schon über fließende

Übergänge dieser Art.

Der Steigbügel war das am häufigsten geschädigte Gehörknöchelchen. Er war entweder hypoplastisch angelegt, oder er war teilweise nicht ausgebildet. Entweder fehlten einer oder die beiden Schenkel oder es kam keine Verbindung zum ovalen Fenster zustande. Das Fenster bildete oft eine enge Nische oder es war knöchern atretisch verbildet, was auch von GRUBER, LUCAS, RÜEDI, RÜBSAMEN und MEURMANN an menschlichen Sektionen nachgewiesen wurde.

In einigen Fällen war eine Arteria stapediale persistent. Inwieweit dieser eine formende Bedeutung zukommt, wurde von HOUGH erörtert. Die Ergebnisse zeigten auch, daß der verbildete Hammer-Amboß-Block mit dem caudalen Squamaanteil durch eine bindegewebige Trennschicht verbunden war. Die Muskeln waren lageverschoben und hypertroph angelegt. Der Nervus facialis war in einigen Fällen hypoplastisch und der knöcherne Kanal aplastisch angelegt.

G III 6 ÜBERGREIFENDE DYSPLASIEEN DER KIEFER UND DES SCHÄDELS

Mit zunehmender Schwere der Ohrmißbildungen dehnen sich die Schäden auch auf Nachbarstrukturen aus, was auch beim Menschen von MOOS, STEINBRÜGGE, HÜVELS und RUBEN beschrieben wurde. Die Ergebnisse brachten neben Anomalien der Unterkiefer auch flache Nasofrontalwinkel und in einem Fall eine leichte Protuberanz des Stirnhöckers. Auffallend war jedesmal die leichte Deformierung der Schädelkalotte.

Ebenfalls waren die Augen zum einen hervortretend ausgebildet, zum andern wiesen alle in ihrer Größe reduzierten Tiere mikrophthalmische Augenanlagen auf.

Zusammenfassend kann man sagen, daß das Muster der Fehlbildungen jedesmal die gleiche Grundstruktur besitzt. Ein relativ selbständiges Verhalten des ersten Kiemenbogens mit Beeinträchtigung von Ohr, Unterkiefer und Jochbein zieht jedesmal die Abkömmlinge des zweiten Kiemenbogens als Schädigung des Keilbeins, der Mundhöhle mit Weichteilen sowie Augen und Nase nach sich. Ein vergleichbares Schädigungsmuster zeigt beim Menschen die Dyostosis mandibulo facialis, die von IWATA, SUGAR, TERRAHE, HÖVEL als Veränderung von Ohr, Ober- und Unterkiefer beschrieben wurde.

Der Modellversuch einer teratogenen Schädigung von schwangeren Wistar-Ratten durch Vitamin A, welches am 9., 10. und 11.Tag der Gravidität mittels Magensonde in Überdosis von 50.000 IE und mehr bis 100.000 IE verabreicht wurde, bewirkte durch Kombination von mikrochirurgischer, histologischer und röntgenologischer sowie makroskopischer Analyse 28 geschädigte Tiere. Von 75 erwachsenen Tieren wiesen 37,3% Veränderungen der Art auf, daß sie zum einen geschädigt an Körpergröße, Schädelkalotte mit Zahnleiste und Augen, Anomalien des äußeren, mittleren und inneren Ohranteils, zum anderen für ein Überleben und Heranwachsen alle grundlegenden Voraussetzungen hatten.

Die Ergebnisse der Arbeit konnten somit die Fragen der Thematik in folgender Weise beantworten:

1. Die Art der Anomalien der Derivate des ersten und zweiten Kiemenbogens sowie der ersten Kiemenfurche konnte dahingehend dokumentiert werden, daß im Tierversuch Mißbildungen aufgetreten sind, die das gleiche Schädigungsmuster aufwiesen wie das beim Menschen bekannte Syndrom der Dyostosis mandibulo facialis, oder der Atresia auris congenita, also Mißbildung des äußeren Gehörganges, des Cavum tympani, der Ossicula und der Mittelohrfenster.
2. Die Frage nach der Zeit, in der die sich differenzierenden Organanlagen die größte teratogene Empfindlichkeit zeigen, konnte dahingehend eine Antwort finden, daß die teratogene Schädigung schon sehr früh bei der Ratte, etwa zum 9.Tag, stattgefunden hat. Weiterhin zeigte die Art der Mißbildungen, daß die Noxe nicht

direkt auf die Frucht wirken konnte, sondern über eventuelle Metabolisierung oder über Placentopathien auch in späteren Entwicklungsphasen auf diese einwirkte.

3. Die Frage nach dem "WIE" einer Schädigung wurde hauptsächlich einer Beeinflussung übergeordneter Zentren, welche die Ausbildung der Organe bewirken, zugeordnet. Es genügt somit zur Erzeugung einer Mißbildung des Ohres eine Schädigung der Ohrblase, welche wiederum die Ohrkapsel induziert, da die Ohrblase ihrerseits von einem Kopfororganisator beeinflusst wird, der als übergeordnetes Zentrum ein Blastemfeld im Rhombencephalon besitzt. So gilt es lediglich, den Induktionsvorgang des Blastemfeldes auf den Kopfororganisator zu stören.
4. Die Frage nach dem Ausmaß der Schädigung zeigte zwei Auffälligkeiten. Einmal das Auftreten einer Skala von Veränderungen, die von einer Hypoplasie bis zur Aplasie der Strukturen reichte, zum anderen das Erscheinen einer Tendenz zur Verschmelzung, wie etwa die Ankylosierung der Ossikel.

Die geschädigten Ratten wiesen Anomalien dergestalt auf, daß ein Überleben und Heranwachsen, wenn auch bei kleinerer Größe und kleinerem Gewicht der Tiere, möglich war.

1. Abramovich, A.: Ectopic Maxillo-Facial Chondrogenesis in Fetuses of Rats Treated with High Doses of Vitamin A.
Revista de la Asociacion Odontologica Argentina 55, 237-242 (1967)
2. Abramovich, A.: Anormalous Maxillo-facial Patterns Produced by Maternal Lathyrism in Rat Fetuses.
Archives of Oral Biology 13, 823-825 (1968)
3. Agazzi, O.: Die chirurgische Behandlung der angeborenen Dysplasie des äußeren Ohres und des Mittelohres.
Berliner Medizin 16, 704-706 (1965)
4. Alexander, G.: Zur Kenntnis der Mißbildungen des Gehörorganes, besonders des Labyrinthes.
Zeitschrift f. Ohrenheilk. 47, 245-253 (1904)
5. Alexander, G., Benesi, O.: Zur Kenntnis der Entwicklung und Anatomie der kongenitalen Atresie des menschlichen Ohres.
Mtschr. Ohrenheilk. 55, 195-230 (1921)
6. Altmann, F.: Malformations of the auricle and the external auditory meatus.
Arch. Otolaryng. 54, 115-139 (1951)
7. Altmann, F.: Zur Anatomie und formalen Genese der Atresia auris congenita.
Mtschr. Ohrenheilk. 67, 765-822 (1933)
8. Altmann, F.: Congenital atresia of the ear in man and animals.
Ann. Otol. Rhinol. Laryng. 64, 824-856 (1955)
9. Altmann, F.: Normal development of the ear and its mechanics.
Arch. Otolaryng. 52, 725-766 (1950)
10. Altmann, F.: The ear in the severe malformations of the head.
Arch. Otolaryng. 66, 7-25 (1957)
11. Anson, B.J., Bast, T.H.: The development of the otic capsule in the region of the cochlear fenestra.
Ann. Otol. Rhinol. Laryng. 62, 1083-1153 (1953)

12. Anson, B.J., Cauldwell, W., Reimann, A.F.: Terminal stages in the development of the human stapes. *Ann. Otol.Rhinol.Laryng.* 53, 42-53 (1944)
13. Anson, B.J.: The development of the auditory ossicles and associated structures in man. *Laryngoscope* 56, 561-569 (1946)
14. Anson, B.J., Bast, T.H., Cauldwell, W.: The development of the Auditory Ossicles, the Otic Capsule and the Extracapsular Tissues. *Ann.Otol.Rhinol.Laryng.* 57, 603-632 (1948)
15. Araki, E.: Morphogenesis of cranial malformation due to excessive Vitamin A. *J.Osaka City Med.C.* 7, 445-452 (1958)
16. Asling, C.W., Nelson, M.M., Dougherty, H.L., Evans, H.M.: The development of cleft palate resulting from maternal pteroylglutamic acid deficiency during the latter half of gestation in rats. *Surg.Gyn.Obst.* 111, 19-28 (1960)
17. Baba, T., Nakamura, S.: Changes in the rat fetus inner ear due to an excessive vitamin A. *Osaka City Med.J.* 5, 1 - 7 (1959)
18. Baba, T., Yukioka, K.: Morphogenesis of malformations due to excessive vitamin A. *Osaka City Med.J.* 5, 91-97 (1959)
19. Balfour, F.M.: *Handbuch der vergleichenden Embryologie Bd I*, 98-104 (1880)
20. Beck, F., Lloyd, J.B.: Dosage response curves for the teratogenic activity of trypan blue. *Nature (London)* 201, 1136-1137 (1964)
21. Beickert, P.: Operative Möglichkeiten bei Mißbildungen des Mittelohres. *Zeitschr. f.Laryngol.* 41, 33-45 (1962)
22. Bezold, F.: Hörvermögen bei doppelseitiger angeborener Atresie des Gehörganges mit rudimentärer Muschel. *Zeitschr.f.Ohrenheilk.* 26, 11-19 (1895)
23. Brock. N., von Kreybig Th.: Experimenteller Beitrag zur Prüfung teratogener Wirkung von Arzneimitteln bei der Laboratoriumsratte. *Naunyn-Schmiedeberger Arch.exp. Path.Pharmak.* 249 (1964) 117.

24. Calazzo, J.A., Rodriguez, J.S.: Hypervitaminose A.
Klin.Wschr. 12, 1732-1768 (1933)
25. Cohlan, S.Q.: Excessive intake of vitamin A as a cause
of congenital anomalies in the rat.
Science 117, 535-536 (1953)
26. Cohlan, S.Q.: Congenital Anomalies of Cleft Palate
Induced by G-Aminocotin-Amide Late in
Rat Gestation.
Pediatrics 13, 556-567 (1954)
27. Cohlan, S.Q.: Congenital anomalies in the rat produced
by excessive intake of vitamin A during
pregnancy.
Pediatrics 13, 556-567 (1954)
28. Cohlan, S.Q., Stone, S.M.: Observations on the effect
of experimental endocrine procedures on the
theratogenic action of hypervitaminosis A in
the rat.
Biol.Neonat. (Basel) 3, 330-342 (1961)
29. Dann, W.J.: The transmission of Vitamin A from parents
to young in mammals.
Bioch. Jour. 26, 1072-1074 (1932)
30. Davis, H.W., Gunberg, D.L.: Trypan blue in the rat
embryo.
Teratology 1, 125-134 (1971)
31. Delahunt, C.S., Lassen, L.J., Rieser, N.: Some Comparative
Theratogenic Studies with the Thalidomide.
Experimental Study of the Effect of Drugs
on the Liver.
Vol.VII, Congress Rome 229-240 (1966)
32. Delahunt, C.S., Shultz, R., Feldmann, E., Rieser, N.:
Rubella-Induced Embryopathies in Monkeys
Compared to Human Data.
The Pharmacologist 8, 212 (1966)
33. Deluchat, G.A.: Median facial fissuration.
Archives d'anatomie, d'histologie et d'embryo-
logie 52-69, 207 - 222 (1971)
34. Deuschle, F.M.: Analysis of an Anomalous Oculodentofacial
Pattern in Newborn Rats Produced by Vit.A.
J.Dental Research 38, 149-155 (1960)
35. Deuschle, F.M., Warkany, J.: Congenital Dentofacial
Malformations in Rats, Induced by Maternal
Nutritional Deficiency.
J.Dental Research 35, 674-684 (1976)

36. Deutsch, L.: Zur Morphologie und Genese der angeborenen Gehörgangsatresie.
Mschr.Ohrenheilk. 59, 993-1001 (1925)
37. Dingle, J.T.: Studies on the Mode of Action of Excess of Vitamin A. Release of a Bound Protease by the Action of Vitamin A.
Biochem. Journal 79, 497-506 (1961)
38. Donowski, T.S., Wirth, P., Black, M.H., u.a.: Effect of Vitamin A supplements on serum FBI level, and disposal of exogenous thyroxine.
J.clin.Endocrin. 15, 1262-1269 (1955)
39. Druckrey, H., Danneberg, P., Dischler, W., Steinhoff, D.: Reinzucht von 10 Rattenstämmen (BD-Stämme) und Analyse des genetischen Pigmentierungssystems.
Arzneim.-Forsch. 12 (1962) 911
40. Drigalsky, W., Laubmann, W.: Über Schädigung durch Vitamin A.
Klin.Wschr. 12, 1171-1174 (1933)
41. Everett, J.W.: Morphological and physiological studies of the placental in the albino rat.
J.Experim.Zool.70, 243-280 (1935)
42. Fell, H.B.: The effect of Vitamin A on organcultures of skeletal and other tissues.
Tr.Conf.Connective Tissues 4, 142-184 (1953)
43. Fell, H.B., Mellanby, E., Pelc, S.R.: Influence of excess vitamin A on the sulfate metabolism of bone rudiments grown in vitro.
J.Physiol. London 134, 179-188 (1956)
44. Fraser, A.: On the Development of the Ossicula, Auditus in the Higher Mammalia.
Phil.Trans.Toy.Soc. 173, 901-926 (1882)
45. Fraser, J.S.: Maldevelopment of the auricle, external acoustic meatus and middle ear.
Arch.Otolaryng. 13, 1-27 (1931)
46. Fuchs, H.: Untersuchungen über die Entwicklung der Gehörknöchelchen, des Squamosum und des Kiefergelenkes der Säugetiere, nebst einigen vergleichend anatomischen Betrachtungen über Articulare, Quadratum und Gehörknöchelchen.
Arch.f.Anat.u.Entwick.suppl. 1-90 (1906)

47. Geber, W.E.: Developmental effects of chronic maternal audiovisual stress on the rat fetus.
J.Embryol.Exp. Morph. 16 (1966) 1.
48. Geelen, J.A.G.: Skullbase Malformations in Rat Fetuses with Hypervitaminosis A induced Exencephaly.
Teratology 7, 49-56 (1972)
49. Gillman, J., Gilbert, Ch., Gillman, Th.: A Preliminary Report on Hydrocephalus, Spina Bifida and other Congenital Anomalies in the Rat Produced by Trypan Blue.
S.Afr.Med.Sci. 13, 47-90 (1948)
50. Giroud, A., Martinet, M.: Teratogénese par hautes doses de vitamine A en fonction des stades du développement.
Arch.Anat.Microsc. 45, 77-98 (1956)
51. Giroud, A., Martinet, M.: Répercussions de l'hyper-
vitaminose A chez l'embryo de lapin.
Compt. rend.Soc.biol. 152, 931-932 (1958)
52. Giroud, A., Martinet, M.: Malformations embryonnaires par hypervitaminose A.
Arch.franç.Pédiat. 12, 292-300 (1955)
53. Giroud, A., Martinet, M.: Malformations de la face et hypervitaminose A.
Rev.Stomatol. (Paris) 57, 454-463 (1956)
54. Giroud, A.: Période tératogène et son importance.
Extr.VIII Compr.de L'Union Ther.Internat.
Bruxelles 26.28.Sept. 1963 15-21.
55. Giroud, A., Martinet, M., Roux, C.: Urétéro-hydronéphrose expérimentale chez l'embryo par hypervitaminose A.
Arch.franç.pédiat. 15, 540-551 (1958)
56. Giroud, A., Gounelle, H., Martinet, M.: Concentration de la Vitamin A chez la mère et le fœtus ou cours de la teratogenese par hypervitaminose A.
C.r. Seanc.Soc.Biol. 150, 2064-2065 (1956)
57. Giroud, A., Martinet, M.: Extension à plusieurs especes de mammiferes des malformations embryonnaires par hypervitaminose A.
Compt.rend.soc.biol.153, 201-202 (1959)

58. Giroud, A., Martinet, M.: Hypovitaminose et hypervitaminose A chez le jeune et chez l'embryon. *Etudes Neo-Natales* 5, 54-68 (1956)
59. Giroud, A., Gounelle, H., Martinet, M.: Données quantitatives sur le taux de la vitamine A chez le rat lors d'expériences de teratogenese par hypervitaminose A. *Bull.Soc. Chim.biol.* 39, 331-336 (1957)
60. Giroud, A.: Hypervitaminosis A et anomalies chez le foetus de rat. *Internationale Zeitschrift f.Vitaminforschung* 26, 10-18 (1955)
61. Goertler, Kl.: Über terminologische und begriffliche Fragen der Pathologie der Pränatalzeit. *Virchows Archiv* 330 (1957) 35.
62. Gosepath, J., Kley, W.: Operationsbefunde bei Mittelohrmißbildungen. *Arch.klin.exp.Ohr Nas.-KehlkHeilk.* 196, 272-278 (1970)
63. Gottschewski, G.H.M.: Über die Wirkung teratogener Substanzen in der prokogenen bzw. idiogenen Phase der Embryonalentwicklung des Hauskaninchens *Oryctolagus cuniculus*. *Verh.Dtsch.Zool.Ges.* 1963 (1963) 144.
64. Gradenigo, G.: Mißbildungen der Ohrmuschel. *Arch.Ohrenheilk.* 33/34, 281-312 (1891/93)
65. Gruber, G.B.: Studien zur Historik der Teratologie I *Zbl. Allg. Pathol.* 105 (1964) 219.
66. Green, E.C.: *The Anatomy of the Rat*. Edt.: Hafner Verlag, New York (1955)
67. Gruber, G.: In: *Pathologische Anatomie* 1. Band 291-325 Hrsg.: L.Aschoff, Jena (1936)
68. Gruber, J.: Ein Fall von Mißbildung der Ohrmuschel. *Arch. Ohrenheilk.* 35, 153 (1893)
69. Hale, F.: The relation of Vitamin A to anophthalmos in pigs. *Am.J.of Ophtalm.* 18, 1087-1093 (1935)
70. Hamburgh, M.: The Embryology of Trypan Blue Induced Abnormalities in Mice. *Anatomical Record (Philadelphia)* 119, 409-423 (1954)

71. Hamburgh, M.: Malformation in mouse embryos induced by trypan blue.
Nature 169, 27 (1952)
72. Hammar, J.A.: Studium über die Entwicklung des Vorderdarms und einiger angrenzender Organe.
I.Abt.: Allgemeine Morphologie der Schlundtaschen beim Menschen.
Arch.f.Mikroskop.Anat.59, 471-629 (1902)
73. Hanson, J.R., Anson, B.J.: Development of the Malleus of the Human Ear.
Quart.Bull.Northw.Univ.Med.Sch.36, 119-137 (1962)
74. Harris, J.W.S.: Experimental Studies on closure and Cleft Formation in the secondary palate.
Sciences Bais med.Ann.Rev. (1967).
75. Harrison, M.S.: The Treacher-Collins-Franceschetti-Syndrom.
J. Laryng. 71, 597-604 (1957)
76. Heiberg, K., Kalter, H., Fraser, F.C.: Production of cleft palates in the offspring of mice treated with ACTH during pregnancy.
Biol.Neonat. 1, 33-37 (1959)
77. Hendrickx, A.G., Axelrod, L.P., Clayborn, L.D.: Thalidomide Syndroms in Baboon.
Nature 120, 958-959 (1966)
78. Hentzer, E.:Histologic studies of the normal mucosa in the middle ear, mastoid cavity, and Eustachien tube.
Ann.Otol.Rhinol.Laryng. 4, 825-833 (1970)
79. Hertwig, P.:Die Genese der Hirn- und Gehörgangsmißbildungen bei Röntgenmutierten Kreisler-Mäusen
Zeitschr.f.menschl.Vererb.u.Konstitutionslehre 28, 327-354 (1944)
80. Hövels, O.: Zur Pathogenese der Mißbildungen des 1. Visceralbogens.
Zeitschrift f.Kinderheilkunde 73, 568-588 (1953)
81. Hövels, O.: Zur Systematik der Mißbildungen des 1.Visceralbogens unter besonderer Berücksichtigung der Dysostosis mandibulo-facialis.
Zeitschrift f.Kinderheilkunde 73, 532-567 (1953)

82. Hough, J.V.D.: Malformations and Anatomical Variations Seen in the Middle Ear During the Operation for Mobilization of the Stapes.
Am. Academy of Ophthalm. and Otolaryng. (1961)
83. Huber, G.C.: The development of the albino rat, *Mus norvegicus albinus*.
Americ. Anat. Memories 5, The Wistar Institute Philadelphia (1915)
84. Hutchings, D.E., Gibbon, J.: A preliminary study of the behaviour and teratogenic effects of two "stress" procedures administered during different periods of gestation in the rat.
Psychol. Rep. 26, 239-246 (1970)
85. Hutchings, D.E.: Maternal vitamin A excess during the early fetal period: effects on learning and the development in the offspring.
Developmental Psychobiology 6, 445-457 (1973)
86. Ihara, T., Mizutani, M., Tanaka, S., Kaziwara K.: Effects of hypervitaminosis A on several species of experimental animals with special reference to the oculo-facial syndrome.
Congenital Anomalies 6, 91-109 (1966)
87. Inaba, T.: Experimentally reproduced congenital malformations of rats by excessive vitamin A diet.
J. Osaka City Med. C. 7, 558-566 (1958)
88. Ingalls, T.H., Curley, F.J.: Anoxia as a cause of fetal death and congenital defect in the mouse.
Am. J. Dis. Child. 80, 34-45 (1950)
89. Iwata, H.: Angeborene Mißbildungen des äußeren Ohres.
In: Beiträge zur Anatomie Bd. 5, 258-273
Hrsg.: Passow Schäfer (1935)
90. Jenkinson, J.W.: The Development of the Ear Bones in the Mouse.
J. Anat. Physiol. 45, 305-318 (1911)
91. Johnsen, N.J., Kristensen, H.K., Thomsen, J.: Gehörgangsatresie
HNO (Berl.) 23, 282-284 (1975)
92. Kalter, H.: The teratogenic effects of hypervitaminosis A upon the face and mouth of inbred mice.
Ann. New York Acad. Soc. 85, 42-55 (1950)

93. Kalter, H., Warkany, J.: Experimental production of congenital malformations in mammals by metabolic procedure.
Physiol.Rev. 39, 69-115 (1959)
94. Kalter, H., Warkany, J.: Experimental production of congenital malformations in strains of inbred mice by maternal treatment with hypervitaminose A
Am.J.Pathol. 38, 1-21 (1961)
95. Kameyama, Y.: Malformations of facial bones in the mouse caused by hypervitaminosis A of the pregnant mother.
Congenital Anomalies 6, 110-117 (1966)
96. Kaufmann, D.: Über doppelseitige Mißbildung des Gehörorganes.
Zeitschr.f.Ohrenheilk. 39, 210-233 (1901)
97. Kiesselbach, W.: Versuch zur Anlegung eines äußeren Gehörganges bei angeborener Mißbildung beider Ohrmuscheln mit Fehlen der äußeren Gehörgänge.
Arch.Ohrenheilk. 19, 127-131 (1882)
98. Kittel, G.: Visceralbogenmißbildungen unter Berücksichtigung von Entwicklungsgeschichte und Conterganeinflüssen.
Arch.Ohr.-Ns.-u.Kehlkopfheilk. 181, 115-134 (1963)
99. Kley, W.: Tympanoplastik bei Atresia auris congenita.
Z.Laryng. Rhinol. 33, 734-738 (1954)
100. Knapp, H.: Beiderseitige rudimentäre Ohrmuschel mit Fehlen des äußeren Gehörganges.
Zeitschrift f.Ohrenheilk. XI, 55-56 (1881)
101. Kochhar, D.M., Johnson, E.M.: Morphological and autoradiographic studies of cleft palate induced in rat embryos by maternal hypervitaminosis A.
Am.J.Embryol., exp.Morph. 14, 223-228 (1965)
102. Kochhar, D.M.: Studies of vitamin A induced teratogenesis: Effects on embryonic mesenchym and epithelium, and on incorporation H³ thymidine.
Teratology 1, 299-310 (1968)

103. Kretschmann, F.: Kongenitale Facialislähmung mit angeborener Taubheit und Mißbildung der äußeren Ohren.
Arch.Ohrenheilk. 73, 166-178 (1907)
104. Kreybig, Th. von: Phasenspezifität in der chemischen Teratogenese bei Ratten.
Verh.Anat.Ges., Ergänzungsheft BD 130, Anat.Anzeiger, S.7 (1967)
105. Kreybig, Th. von: Entstehung von Mißbildungen aus inneren und äußeren Ursachen.
Urban und Schwarzenberg München (1975)
S. 77-181
106. Lang, J.A., Evans, H.M.: The oestrus cycle in the rat and its associated phenomena.
Memoirs Univ.Calif. 6, 1-48 (1922)
107. Langman, J.: Medizinische Embryologie. Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1972.
108. Langman, J., Welch, G.W.: Excess vitamin A and development of the cerebral cortex.
J.Comp. Neurol. 131, 15-26 (1967)
109. Landauer, W.: Hereditary abnormalities and their chemically induced phenocopies.
Growth Symposium 12, 171-200 (1948)
110. McLaren, A., Michie, D.: The Spacing of Implantations in the Mouse Uterus.
Mem.Soc.Endocrinolog. 6, 65-75 (1959)
111. Lenz, W., Knapp, K.: The Thalidomid-Embryopathie.
Dent.Med.Wochenschr. 87, 1232-1242 (1962)
112. Lenz, W.: Die sensible Phase der Thalidomid-Embryopathie bei Affe und Mensch.
Dtsch.Med.Wochenschrift 47, 2186-2187 (1967)
113. Lejour, M.: Cleft lip induced in the rat.
Cleft Palate Journal 7, 169-186 (1970)
114. Letter: Vitamin A and rat embryo.
Lancet 2, 899-900 (1974)
115. Lucae, A.: Anatomisch-physiologische Beiträge zur Ohrenheilkunde.
Virchows Archiv 29, 33-83 (1864)

116. Lucy, J.A.: Studies on the Mode of Action of Excess of Vitamin A.
Biochem.Journal 79, 500-508 (1961)
117. Lüscher, E.: Zwei Fälle von kongenitaler Atresie des menschlichen Ohres.
Arch. Ohrenheilk. 123, 136-152 (1929)
118. Maddock, Ch., L., Wolbach, S.B., Maddock, St.: Hypervitaminosis A in the Dog.
Journal of Nutrition, 39, 117-137 (1947)
119. Mangold, O., Spemann, H.: Über Induktion von Medullarplatte am jüngeren Keim, ein Beispiel homo-genetischer und assimilatorischer Induktion.
W.Roux' Archiv f.Entwicklungsmechanik der Organismen 111, 341-422 (1927)
120. Marx, A.: Beitrag zur Morphologie und Genese der Mittelohrmißbildungen mit Gehörgangsatresie.
HNO (Berl.) 1,2, 230-246 (1922)
121. Marx, A.: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Determination der Medullarplatte.
W.Roux' Archiv f.Entwicklungsmechanik der Organismen 105, 19-44 (1925)
122. Marx, H.: Die Mißbildungen des Ohres.
In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie 12, 609 (1926)
Hrsg.: F.Henke und O.Lubarsch
J.Springer Verlag, Berlin (1926)
123. Mauthner, O.: Kongenitale Taubheit und erhaltene statische Erregbarkeit bei Mißbildung des äußeren und mittleren Ohres.
Arch. Ohrenheilk. 83, 286-291 (1910)
124. Mayer, E.G.: Vereinsbericht der Wiener laryngorhinologischen Gesellschaft.
Mschr.Ohrenheilk. 65, 1136 (1931)
125. Mellanby, E.: The experimental production of deafness in young animals by diet.
J.Physiol. 94, 380 (1938)
126. Meurmann, Y.: Congenital microtia and meatal atresia.
Arch.Otolaryng. 66, 443-463 (1957)
127. Meyer, W.: Ein Beitrag zu den Mißbildungen im Bereich der ersten Kiemenspalte und des ersten Kiemenbogens.
Arch.klin.Chir. XXIX, (1883)

139. Partsch, C.J.: Ohrmißbildungen bei der Thalidomid-Embryopathie.
Münch, med.Wschr. 106, 290-295 (1964)
140. Pattée, G.L.: An operation to improve hearing in cases of congenital atresia of the external auditory meatus.
Arch. Otolaryng. 45, 568-580 (1947)
141. Politzer, A.: Lehrbuch der Ohrenheilkunde.
Bd. II, 863 (1882)
Hrsg.: Verlag Ferdinand Enke
142. Poswillo, D.: Observation of Fetal Posture and Causal Mechanisms of congenital Deformity of Palate, Mandible and limbs.
J. Dental Research 45, 584-596 (1966)
143. Poswillo, D.: Otomandibular Deformity: Pathogenesis as a guide to Reconstruction.
J.max.fac.Surg. 2, 64-72 (1974)
144. Rodahl, K.: Hypervitaminosis A in rat.
Journal of Nutrition 39, 399-421 (1950)
145. Rossberg, G.: Ohrmißbildungen und Contergan. Zugleich ein Beitrag zur Entwicklung des Ohres und des N. facialis.
Z.Laryng.Rhin.42, 473-498 (1968)
146. Roux, W.: Gesammelte Abhandlungen über Entwicklungsmechanik der Organismen - Entwicklungsmechanik des Embryo.
In: Roux, Entwicklungsmechanik der Organismen Bd.2 (1895)
Hrsg.: Verlag W.Engelmann, Leipzig, 1895
147. Rübsamen, H., Leder, O.: Zu den Ursachen menschlicher Mißbildungen.
Beiträge zur path.Anatomie 115, 348-372 (1955)
148. Rüedi, L.: Die Mittelohrentwicklung vom 5. Embryonalmonat bis zum 10.Lebensjahr.
Acta oto-laryng. (Stockh.) 22, 1-132 (1937)
149. Rüedi, Th.: Anatomisch-Physiologische Befunde bei Mikrotie mit Atresia auris congenita.
Inaug.Dissertation, Basel, 1899
150. Ruben, J., Toriyama, M., Dische, M.R., Brausliver, B., Daby, J.F.: External and Middle Ear Malformations Associated with Mandibulo-Facial Dysostosis and Abnormalities: A case report.
Ann.Otol.Rhinol.Laryng.78, 605-623 (1969)

151. Sadhu, D.P., Brosy, S.: Excess Vitamin A ingestion, Thyroid size and energy metabolism.
Am.J.Physiol. 149, 400-403 (1947)
152. Sandritter, W.: Allgemeine Pathologie
Schattauer Verlag 1974 (491-495)
153. Sealander, J.A., Hoffmann, C.E.: Elementary Mammalian Anatomy.
Edt.: Burgess Publishing Company (1967)
154. Shepard, T.H.: Catalog of Teratogenic Agents. The John Hopkins University Press, Baltimore and London 1973.
155. Siebenmann, F.: Die ersten Anlagen von Mittelohrraum und Gehörknöchelchen des menschlichen Embryo in der 4. bis 6.Woche.
Arch.f.Anat.u.Entwicklungsgesch. 355-365 (1894)
156. Soliman, M.K.: Vitamin A overdosing Part 1: Possible teratogenic effects.
International J.Vitam.Nutr.Res. 42, 389-392 (1972)
157. Spemann, H.: Über Organisatoren in der tierischen Entwicklung.
Naturwissenschaften 12 (1924)
158. Spemann, H., Mangold, H.: Über Induktion von Embryonalanlagen durch Implantation artfremder Organisatoren.
Arch.f.mikr.Anat.u.Entwicklungsmechanik 100, 599-638 (1924)
159. Spemann, H.: Experimentelle Beiträge zu einer Theorie der Entwicklung.
Verlag Julius Springer Berlin (1936)
Nachdruck 1968, 946-949.
160. Spemann, H.: Neue Arbeiten über Organisatoren in der tierischen Entwicklung.
Naturwissenschaften 15, 946-951 (1927)
161. Sugar, M.: Rudimentär entwickelte, mißgebildete Ohrmuschel mit Atresie des Gehörganges, Fistulae auriculae congenitae und Hemiatrophia facialis, wahrscheinlich infolge congenitaler Hypoplasie des paralytischen N. facialis.
Arch. Ohrenheilk. 58, 216-225 (1902)

162. Schlüter, E.: Embryotoxische Wirkung von Trypanblau bei Mäusen in Abhängigkeit vom Behandlungszeitpunkt.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmak. 267, 31-40 (1970)
163. Schwalbe, E.: Die Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere I-III.
G.Fischer, Jena 1906.
164. Schwalbe, E.: In: Aschoffs Lehrbuch der pathologischen Anatomie 1.Teil, 5.Auflg. 343 Jena (1921)
165. Schwalbe, G. Beiträge zur Anthropologie des Ohres.
Festschrift für R.Virchow Bd.I
Springer Verlag Berlin (1924)
166. Schwendt, A.: Über congenitale Mißbildungen des Gehörorganes in Verbindung mit branchiogenen Cysten und Fisteln.
Arch.Ohrenheilk. 31, 37-52 (1890)
167. Streeter, G.L.: Development of horizons in Human Embryos.
Carneg.Inst.Publ.Contrib.Embryol.221 171-175 (1951)
168. Takekoshi, S.: The Mechanism of Vitamin A Induced Teratogenesis.
J.Embrol.exp.Morphol. (London) 12, 263-271 (1964)
169. Takekoshi, S.: On teratogenicity of overdose of Vitamin A.
Kitakanto Med.J. 12, 104-118, Japan (1961)
170. Terrahe, K.: Mißbildungen des Innen- und Mittelohres als Folge der Thalidomid-Embryopathie.
Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen 102, 14-29 (1965)
171. Thomas, L., McCluskey, Polter, R.Z., Weissmann, G.: Comparison of the effects of papain and vitamin A on cartilage- The effects in rabbits.
J.exp.Med.111, 705-718 (1960)
172. Thomson, J.F., Schweisthal, M.R.: Study of closure of the Embryotic rat Palate, in vitro with the Effect of Certain Chemicals.
J.Dental Research 48, 568-572 (1969)
173. Virchow, R.: Über Mißbildungen am Ohr und im Bereich des 1.Kiemenbogens.
Virchows Archiv 30, 221-245 (1864)

128. Millen, J.W., Woollam, D.H.M.: Influence of uterine position on the response of the mouse embryo to the teratogenic effects of hypervitaminosis A.
Nature, 190, 184-185 (1961)
129. Millen, J.W., Woollam, D.H.M.: Influence of Cortisone on teratogenic effects of Hypervitaminosis A.
Brit.med.Journal IIa, 196-197 (1957)
130. Moos, S., Steinbrügge, H.: Pathologisch-anatomischer Befund in einem Falle von Mißbildung des rechten Ohres.
Zeitschrift f.Ohrenheilk. 10, 15-20 (1881)
131. Morriss, G.M.: Morphogenesis of the malformations induced in the rat embryo.
Journal of Anatomy (GB) 113, 241-250 (1972)
132. Murakami, U., Kameyama, Y.: Malformation of the mouse fetus caused hypervitaminosis A of the mother during pregnancy.
Arch.Enviromental Health 10, 732-741 (1965)
133. Nager, F., Reynier, J.: Das Gehörorgan bei den angerenen Kopfmißbildungen.
Edt.: Karger-Verlag, New York (1948)
134. Nager, G.T.: Aural Atresia: Anatomy and Surgery.
Postgrad.Medicine 29, 529-541 (1961)
135. Nakamura, S.: Experimental studies on auditory organs especially inner ear of rat fetuses born to mother animals fed with excessive Vitamin A.
J.Osaka City Med. C. 7, 486-496 (1958)
136. Nelson, M.M., Asling, C.W., Evans, H.M.: Production of Multiple Congenital Abnormalities in Young by Maternal Pteroylglutamic Acid Deficiency During Gestation.
Journal of Nutrition 48, 61-79 (1952)
137. Oesterle, F.: Über den Feinbau der Gehörknöchelchen und seine Entstehung.
Arch.Ohr.-Ns.-KehlkHeilk. 135, 311-327 (1933)
138. Ombrédanne, M.M.: Quelques Types de Malformations De L'étrier Dans Les Aplasies De L'oreille Avec Imperforation Du Conduit.
Les Annales d'Oto-Laryngologie 71, 13-19 (1954)

174. Vogel, K.: Über die anatomischen Verhältnisse des Mittelohranteils der kongenitalen Gehörgangatresie bei der Fensterungsoperation. Beihefte HNO II, 309-312 (1950)
175. Wallmann, H.: Über Mißbildungen des knöchernen Gehörorganes. Arch.path.Anat.u.Physiol. 11, 503-510 (1857)
176. Walker, B., Crain, B.: Effects of hypervitaminosis A on palate development in two strains of mice. Am.J.Anat.107, 49-58 (1960)
177. Warkany, J., Deuschle, F.: Congenital malformations induced in rats by maternal riboflavin deficiency: dentofacial changes. J. americ.dental Assoc. 51, 139-152 (1955)
178. Wendt, H.: Über den Carotin- Vitamin A Stoffwechsel des menschlichen Foeten. Klin.Wschr. 15, 222-225 (1936)
179. Wilson, J.G., Jordan, C.: Effects of irradiation on development. Am.J.Anat. 92, 153-176 (1953)
180. Wilson, J.G.: Embryological Considerations in Teratology. Int.Ann.N.Y. Akad.Sci. 123 (1965) 219
181. Wilson, J.G.: Abnormalities of Intrauterine Development in Non-Human Primates. Symposium on the use of non-human Primates for Research of Problems of Human Reproduction. Sukhumi 308-313 (1971)
182. Wittmaak, K.: Über die normale und die pathologische Pneumatisation des Schläfenbeines. Gustav Fischer Verlag, Jena (1918)
183. Woollam, D.H.M.: Influence of Uterine Position on the Response of the Mouse Embryo to the Teratogenic Effects of Hypervitaminosis A. Nature 190, 184-185 (1961)
184. Woollam, D.H.M.: Thalidomide disaster considered as an experiment in mammalian teratology. Brit.med.J.II, 236-237 (1962)
185. Wotzilka, G.: Ein Beitrag zur Klinik der kongenitalen Bildungsanomalien des Gehörorganes. Mschr.Ohrenheilk. 52, 588-596 (1918)

186. Yarrington, C.T. jr., Stivers, F.E.: Lathyrogenic effects of Vitamin A in the Rat Embryo. Laryngoscope 8, 1310-1315 (1974)
187. Yukioka, K.: Morphogenesis of experimental cleft palate due to excessive vitamin A. J.Osaka City Med. 7, 725-734 (1958)
188. Zunin, C., Testa, F.: L'effeto di dosis massive di vitamine A sui Gigle con la somministrazione alle madri in gravidanze. Soc.ital.di Pathol. 3, 637-641 (1953).

Besonderer Dank gilt Herrn Prof.Dr. M.E.Wigand
für die Überlassung des Themas sowie
Herrn O.A. Dr.med.habil. Dr.med. M. Weidenbecher
für die jederzeit freundliche und hilfreiche
Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit
und für die Einweisung in die mikrochirurgische
Praeparationstechnik.

L E B E N S L A U F

P f i s t e r Roland Fritz

Geboren - am 13. Dezember 1949 in Buckenhof als Sohn der Eheleute Hermann und Agnes Pfister

Familienstand - ledig

Staatsangehörigkeit - deutsch

Konfession - römisch katholisch

Schulbildung

Vom Schuljahr 1956/57 bis 1960/61 Besuch der Volksschule in Erlangen,

danach Übertritt in das Humanistische Gymnasium mit Absolvierung der Reifeprüfung im Schuljahr 1971/72 in Bamberg

Studium

Ab dem WS 1972/73 Studium der Chemie in Erlangen - mit dem WS 1973/74 Immatrikulation für das Fach Humanmedizin in Erlangen

Absolvierung der Ärztlichen Vorprüfung am 26. August 1975 - Ablegung des Ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung am 13. Oktober 1976 -

Ablegung des Zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung am 18. September 1978

Durchlaufen des Praktischen Jahres in Erlangen vom 16. Oktober 1978 bis 15. September 1979.

Absolvierung des Dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung am 10. April 1980.

Erlangen, im Juli 1980

Roland Pfister

Copy-Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197